

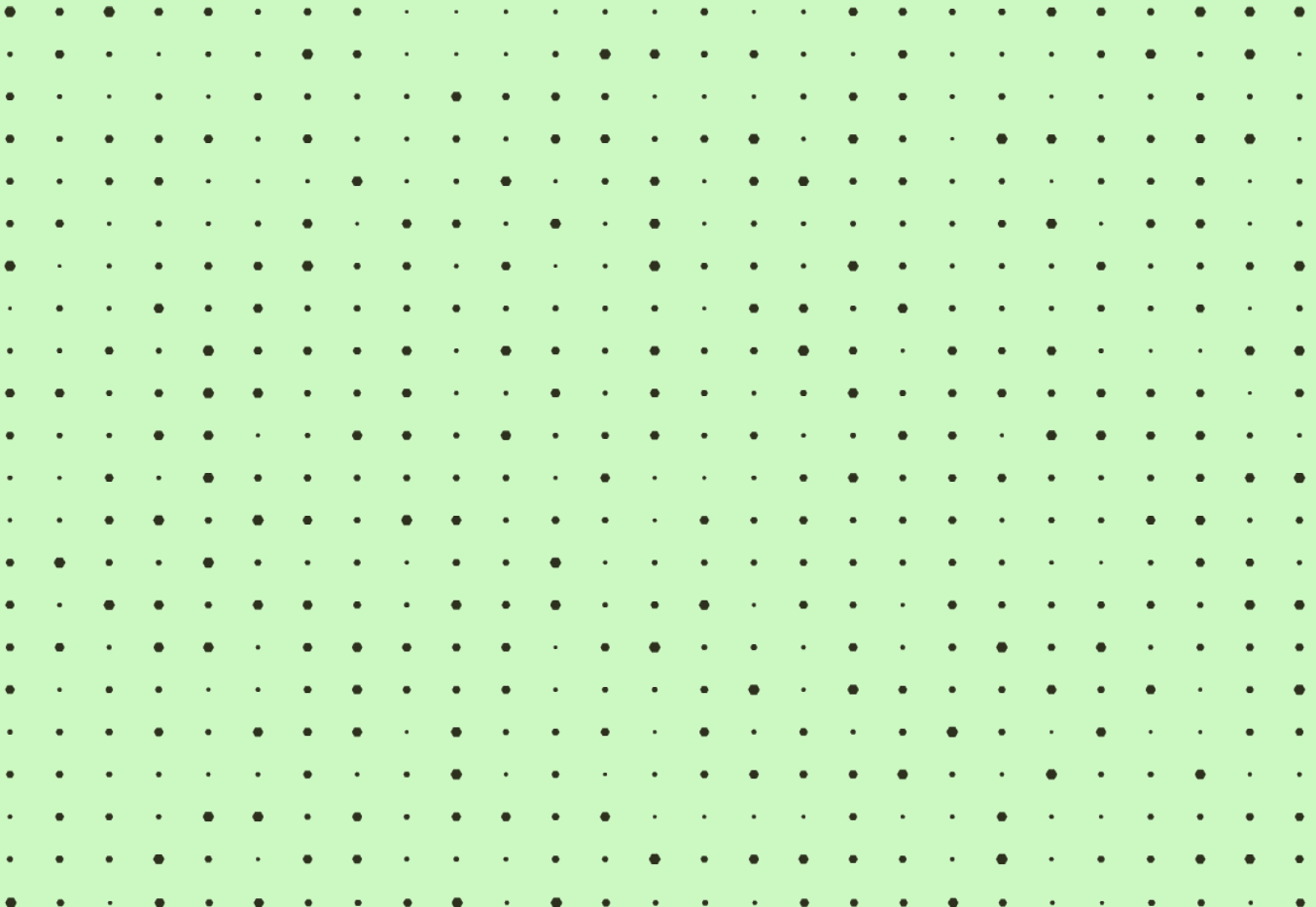
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i
spesialisthelsetjenesten

Ritlecitinib (Litfulo)

til behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne og
ungdom i alderen 12 år og eldre

ID2023_028

09.07.2024



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. DMPs rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.DMP.no).

Forenklet oppsummering

Hvorfor gjør vi metodevurderinger?

Metodevurdering av legemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser. Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har fra før vurdert at Litfulo har en nytte som sannsynligvis overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det nytte og merkostnad av Litfulo sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nytten måles ved hvor mange «gode leveår»¹ den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. «Merkostnad» inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling.

DMPs metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet Pfizer.

Hva er Litfulo?

Litfulo er et legemiddel til behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre. Litfulo virker ved å redusere aktiviteten til enzymer i kroppen som er involvert i betennelse. Disse enzymene kalles for «Janus kinase 3» (JAK3) og tyrosin kinase (TEC). Ved å redusere aktiviteten til disse enzymene, kan Litfulo bidra til at håret vokser ut igjen. Litfulo er en kapsel som tas via munnen en gang daglig. Det anbefales at behandlingen blir gitt i minst 36 uker før man vurderer effekt av behandlingen. Behandlingen er langvarig.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Spontan gjenvekst av hår er sett hos 80 % av dem som har begrensede flekker av hårtap og som har hatt alopecia areata i mindre enn ett år. Prognosen for alopecia areata er imidlertid vanskelig å forutsi og vil variere avhengig av alvorlighet og varighet av tilstanden. Det er sjelden at de med omfattende og langvarig hårtap opplever spontan gjenvekst av hår (1).

Alopecia areata er ingen livstruende sykdom og forårsaker heller ikke noen fysisk smerte. Pasientene kan imidlertid oppleve symptomer som er relatert til hårfallet, slik som økt irritasjon i øyne og nese på grunn av manglende øyevipper og nesehår, samt økt følsomhet for temperatur på grunn av manglende hår på hodet (2). Personer med alopecia areata bruker ofte parykker, hatter og andre hodeplagg for å skjule hårtap. Mange menn (og noen kvinner) velger å barbere hodet til håret begynner å vokse igjen. Mange synes det er vanskelig å håndtere hårtapet, spesielt barn og unge (3). Alopeciaforeningen i Norge har gitt brukerinnspill som gir innsikt i hvordan det er å leve med alopecia areata (se Vedlegg 1). DMP anerkjenner at alopecia areata ikke bare er en sykdom som påvirker utseende, men som kan påvirke pasientens selvfølelse, sosiale liv og psykiske helse. Mange lærer med tiden å leve godt med sykdommen.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et godt leveår? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er Alopecia areata Du kan lese om Alopecia Areata (flekkvist hårtap) på helsenorge.no [Alopecia areata \(Flekkvis hårtap\) - Helsenorge](https://helsenorge.no/Alopecia-areata-(Flekkvis-hartap)-Helsenorge)

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Hvem kan få behandling med Litfulo hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

Denne metodevurderingen gjelder voksne og ungdom fra 12 år og eldre med alvorlig alopecia areata.

Hvordan er nytten av Litfulo undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Litfulo ved alvorlig alopecia areata er undersøkt i kliniske studier. I hovedstudien ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Litfulo eller med placebo («narremedisin»). Alle pasientene hadde minst 50 % hårtap ved studiestart. Etter 24 uker studerte man hvor mange av pasientene i hver behandlingsgruppe som hadde gjenvekst av hår. Av de pasientene som ble behandlet med Litfulo var det 13 % av pasientene som oppnådde en 90 % dekningsgrad av hår på hodet og 23 % av pasientene som oppnådde en 80 % dekningsgrad av hår på hodet. Til sammenligning var det 1,5 % av pasientene som fikk placebo i studien som oppnådde en dekningsgrad på 80 %. Enda flere av pasientene opplevde 80 % og 90 % gjenvekst av hår ved videre behandling med Litfulo utover 24 uker. Det er sannsynlig at Litfulo kan forbedre pasienters livskvalitet hvis håret vokser ut igjen, men dette ble ikke vist i studien(4).

Legemiddelfirmaet har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Litfulo påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med alopecia areata. Modellen prøver å forutsi hva slags nytte behandlingen har så lenge pasientene lever.

DMPs vurdering av dokumentasjonen

Det finnes i dag ikke noen etablert standardbehandling av alvorlig alopecia areata i norsk klinisk praksis. DMP konkluderer derfor med at placebo/ingen behandling er sammenligningsgrunnlaget når vi skal vurdere nytten av Litfulo for norske pasienter. Det er en styrke at sammenligningsgrunnlaget i hovedstudien for Litfulo også var placebo.

DMP har vurdert den kliniske dokumentasjonen og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet har levert. DMP mener det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandling med Litfulo vil ha for livskvaliteten til norske pasienter over tid.

Hva koster behandling med Litfulo?

Det koster om lag 10 000 kroner, uten moms, for en måneds legemiddelbehandling med Litfulo. Behandlingen kan være livslang så lenge den virker og tåles av pasienten. Beregningsmodellen inkluderer også kostnader forbundet med oppfølging (blodprøver, oppfølging hos hudlege), parykk og uønskede hendelser. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med Litfulo er ca. 770 000 kroner per pasient (diskontert). Dette er ca. 530 000 kroner mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med placebo/ingen behandling.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

For å kunne vurdere relativ nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne effekt og kostnad ved behandling med Litfulo og effekt og kostnad av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»² ved behandling med Litfulo sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet.

² På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Litfulo vil ligge i området 1,4 – 9,8 millioner kroner.

Hvem avgjør om Litfulo skal tas i bruk?

DMPs rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Litfulo (ritlecitinib). DMP har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ritlecitinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer AS (heretter kalt Pfizer).

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_028 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for ritlecitinib til behandling av alvorlig flekkvist håravfall (alopecia areata) hos pasienter fra 12 år. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Pfizer AS
Preparat	Litfulo
Virkestoff	ritlecitinib
ATC-kode	L04AF08
Aktuell indikasjon	Litfulo er indisert til behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre
Virkningsmekanisme	Hemmer av JAK 3 og TEC
Dosering	Anbefalt dosering er 50 mg 1 gang daglig. Kapslene svelges hele og kan tas med og uten mat. Nytt-risiko-forholdet ved behandlingen bør vurderes på nytt med jevne mellomrom på individuell basis. Seponering bør vurderes hos pasienter som ikke viser tegn til terapeutisk nytte etter 36 uker.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY Nei <input type="checkbox"/>

Sykdom

Alvorlig alopecia areata	
Om sykdommen	Alopecia areata (AA) betyr flekkvis hårtap og er en kronisk, immunmediert, inflammatorisk sykdom som rammer hårsekker og som resulterer i plutselig hårtap. AA kan også ramme andre deler av kroppen slik som øyenbryn, øyevipper og skjegg. For noen kan hårtapet bli mer omfattende med tap av alt hår på hodet (alopecia totalis) eller alt hår på kroppen (alopecia universalis).
Pasientgrunnlag i Norge	DMP legger til grunn at 500 pasienter er aktuelle for behandling med Litfulo
Behandling i norsk klinisk praksis	Det finnes i dag ingen god behandling for AA. Medisinske fageksperter angir at det som regel er potente topikale kortikosteroider eller lokal injeksjonsbehandling med triamcinolon (Kenacort-T) som er førstevalg i de tilfellene hvor man beslutter å behandle AA i norsk klinisk praksis. Kun hos noen få pasienter med utbredt eller langvarig hårtap forsøkes behandling med systemiske, immunmodulerende legemidler som prednisolon eller metotretsat.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne og barn fra og med 12 år
Intervensjon	Ritlecitinib 50 mg 1 x daglig
Komparator	BSC (Placebo/ingen behandling)
Utfall	QALYs, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	ALLEGRO 2b/3, en randomisert, kontrollert, multisenter, dobbelblindet fase 2b/3-studie ALLEGRO LT, en randomisert, kontrollert, multisenter, åpen, fase 3 langtidsstudie
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, frem til 100 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Pfizer og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i denne.

Livskvalitet – både på kort og lang sikt – knyttet til hårtap og gjenvekst av hår, er den parameteren som er mest usikker og som påvirker analyseresultatet i stor grad. DMP har ikke landet én hovedanalyse, men

presenterer flere analyser med ulike kilder og antagelser for livskvalitetsvekter som vi regner som relevante i en beslutningssammenheng. Analysene tar sikte på å belyse kostnadseffektiviteten av ritlecitinib avhengig av om pasientgruppen har hatt AA i kort eller lang tid, og avhengig av om pasienter med vedvarende hårtap har et livslangt nyttetap eller om de over tid tilpasser seg tilstanden og får tilnærmet samme livskvalitet som normalbefolkningen.

Kostnadseffektivitetsratioene i analysene ligger i spennet 1,4 – 9,8 millioner kroner/QALY, med en alvorlighet (APT) på mellom 0,2 til 4,6 tapte gode leveår. Mer detaljerte beskrivelser av analysene, og hvilke ulike antagelser om helse relatert livskvalitet som er lagt til grunn finnes i kapittel 4.1.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

I metodevurderingen vurderes relativ effekt og sikkerhet av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis. Effekt og sikkerhet av ritlecitinib sammenlignet med BSC (placebo/ingen behandling) er dokumentert i en randomisert, kontrollert, multisenter, dobbelblindet fase 2b/3-studie ALLEGRO 2b/3. Studien inkluderte 718 voksne og barn fra og med 12 år med alopecia areata med $\geq 50\%$ hårtap på hodet. Resultater for effekt og sikkerhet ved 48 uker er publisert. Langtidseffekt for ritlecitinib etter uke 48 er modellert med interimdata for måned 24 fra ALLEGRO-LT. ALLEGRO-LT er en åpen, fase 3 langtidsstudie som følger opp pasienter fra blant annet ALLEGRO 2b/3, men som også inkluderte nye pasienter. BSC er relevant sammenligningsgrunnlag for å vurdere relativ effekt i norsk klinisk praksis.

ITT-populasjonen i ALLEGRO 2b/3 ble randomisert til 7 ulike behandlingsregimer i 48 uker. Anbefalt dose ritlecitinib i preparatomtalen er 50 mg 1 gang daglig, og det er effektdata fra behandlingsarmen med denne doseringen (n=130) som brukes i den helseøkonomiske analysen. Resultatet med 50 mg dosering viste at ca. 43 % av pasientene som fikk behandling med ritlecitinib fikk en gjenvekst av håret³ (etter 48 uker), sammenlignet med ca. 1,5 % av pasientene som fikk placebo (etter 24 uker). Innsendt dokumentasjon viste også en bedring i de andre skåringsverktøyene som gjenvekst av øyenbryn og øyevipper og en subjektiv evaluering av forbedring av AA. Det ble vist små forskjeller i livskvalitet ved bruk av enkelte livskvalitetsmål, men forskjeller i livskvalitet var generelt ikke signifikante. Gjenvekst av håret må fremskrives i den helseøkonomiske modellen. Ettersom ALLEGRO 2b/3 hadde kort oppfølgingstid (48 uker) er det lagt til grunn at effekten over tid vil være basert på data fra ALLEGRO LT.

I DMPs analyser estimeres det at pasienter som behandles med ritlecitinib får et sted mellom 0,05-0,37 flere gode leveår (QALY), avhengig av hvilke antagelser man legger til grunn om helse relatert livskvalitet. Ritlecitinib gjør at håret vokser tilbake, men i studiene ble det ikke målt at dette gir pasienten en nevneverdig helsegevinst i form av økt livskvalitet. Det kan ha flere forklaringer, blant annet at pasientene i studien hadde hatt AA over lengre tid (ca. 10 år), og dermed kan ha lært seg å leve med sykdommen og akseptert tilstanden. DMP mener at det til tross for at pasienter i ALLEGRO hadde normal livskvalitet målt med standardiserte måleinstrument, betyr det ikke at alvorlig AA ikke påvirker pasienters livskvalitet, spesielt i begynnelsen av sykdomsforløpet. DMP har derfor også inkludert en analyse vi mener kan være mer representativ for nye pasienter som enda ikke har vent seg til tilstanden.

³ Gjenvekst definert som SALT ≤ 20

Det er ikke antatt noe endring i dødelighet i analysene.

Ritlecitinib er en JAK3/TEC-hemmer. EMA har utarbeidet anbefalinger for bruk av JAK-hemmere (abrocitinib, filgotinib, baricitinib, upadacitinib, tofacitinib). Ifølge disse anbefalingene anses økt forekomst av kreft, kardiovaskulære hendelser, infeksjoner, venøs tromboembolisme (VTE) og død som klasseeffekter av JAK-hemmere. Alvorlige infeksjoner, kreft og hendelser med venøs og arteriell tromboembolisme, inkludert alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), er rapportert hos pasienter som får ritlecitinib (5). De medisinske fagekspertene mener det blir viktig å vurdere hver pasients individuelle risikofaktorer og behov før man tar beslutning om behandling med ritlecitinib av alvorlig AA.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling (28 dager) med ritlecitinib er om lag 10 370 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med oppfølging (blodprøver, oppfølging hos hudlege), parykk og uønskede hendelser. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med ritlecitinib er ca. 770 000 NOK per pasient (diskontert). Dette er 530 000 NOK mer per pasient sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med BSC.

DMP har estimert at merkostnad for ritlecitinib sammenliknet med BSC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

1,4 - 9,8 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at alvorlig AA for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 0,2 – 4,6 QALY. Alvorligheten beregnet basert på nyttevekter fra ALLGERO blir svært lav (0,15), da pasientene i studien hadde svært høy livskvalitet. DMP mener imidlertid at dette estimatet er for lavt for pasienter målt fra sykdomsdebut. DMP mener et estimat for APT på mellom 0,26 til 1,03 kan være et rimelig estimat, gitt at pasienter trolig tilpasser seg tilstanden over tid. Dersom man ikke antar pasienter tilpasser seg tilstanden over tid, vil estimert alvorligheten bli høyere.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk ritlecitinib ved behandling av alvorlig alopecia areata vil være om lag 45,3 millioner NOK per år i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. DMP mener om lag 500 pasienter er aktuelle for behandling med JAK-hemmer for AA, men estimatet er svært usikkert, så det kan i norsk klinisk praksis være både færre og flere pasienter enn det DMP antar. DMP bemerker at dagens estimerer på prevalens og hvor mange pasienter som oppsøker dermatolog og behandling, kan være påvirket av at det fram til nylig ikke har eksistert noen effektiv behandling for AA. Dersom JAK-hemmere blir tilgjengelig for behandling av AA, kan dette påvirke antall pasienter som oppsøker legehjelp og budsjettkonsekvensen kan bli betydelig høyere enn estimert.

DMPs vurdering av usikkerhet:

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. ALLEGRO studiene viser at ritlecitinib har effekt på hårvekst, men det er usikkert hvor stor påvirkning hårveksten vil ha på livskvaliteten. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

Det er modellering av livskvalitet som er den parameteren som er mest usikker og som påvirker analysen i stor grad. IKER er svært sensitiv til små endringer i livskvalitet og den beregnede nytten. Det er usikkert hvor stor påvirkning hårveksten vil ha på livskvalitet, siden det i ALLEGRO studiene ikke er målt noe særlig bedring mellom de pasientene som har effekt av ritlecitinib og de pasientene som ikke har effekt. De alternative analysene DMP har gjort med ulike livskvalitetsvekter, der det er brukt livskvalitetsvekter fra andre kilder, viser et betydelig IKER-spenn. På grunn av den store usikkerheten i livskvalitetsvekter har ikke DMP presentert én hovedanalyse i denne metodevurderingen, men en analyse basert på pasienter i ALLEGRO som antas å være representativ for nåværende populasjon, og en annen analyse som er mer relevant for nye pasienter. DMP mener at IKER kan være både betydelig lavere og betydelig høyere enn det de presenterte analysene tilsier.

Man antar langvarig behandling med ritlecitinib. De medisinske fagekspertene antar likevel at det kan bli aktuelt å prøveseponere behandling ved persisterende gjenvekst av hår og minimal sykdomsaktivitet etter 12-18 måneders behandling. En slik seponering vil bidra til å redusere IKER, dersom effekten vedvarer.

I den helseøkonomiske modellen vil alle pasienter, som ikke viser respons ($SALT \leq 20$) ved uke 48, avslutte behandling. De medisinske fagekspertene DMP har konsultert antar at behandling med ritlecitinib vil seponeres hos pasienter som ikke viser tegn til terapeutisk nytte etter 36 - 52 ukers behandling eller hos pasienter med bivirkninger. Dersom pasienter uten respons blir stående på behandling utover 48 uker vil dette bidra til å øke IKER.

Dersom JAK-hemmere innføres til behandling av alvorlig AA, angir de medisinske fagekspertene at det vil være hensiktsmessig og mulig å definere start- og stoppkriterier for bruk i klinisk praksis. Slike kriterier må i så fall forankres i fagmiljøet.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
FORENKLET OPPSUMMERING	4
SAMMENDRAG	7
Metode	7
Sykdom	8
Helseøkonomisk analyse	8
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	9
INNHOLDSFORTEGNELSE	12
LISTE OVER TABELLER	15
LISTE OVER FIGURER	17
LOGG	18
ORDLISTE	20
1 BAKGRUNN	21
1.1 Oversikt over oppdraget.....	21
1.1.1 Intervensjon.....	21
1.1.2 Oppdragsramme.....	21
1.2 Alvorlig alopecia areata (flekknis hårtap).....	23
Behandling av alvorlig alopecia areata i norsk klinisk praksis	24
1.3 Forventet plassering av ritlecitinib i behandlingsalgoritmen	25
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	26
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	26
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	26

3	ANALYSEMETODE OG PICO	31
3.1	Problemstilling	31
3.2	Helseøkonomisk modell	31
3.3	Pasientpopulasjon	34
3.3.1	Innsendt klinisk dokumentasjon	34
3.3.2	Innsendt helseøkonomisk modell	36
3.3.3	Norsk klinisk praksis	36
3.3.4	DMPs vurdering	37
3.4	Intervensjon	38
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	38
3.4.2	Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	39
3.4.3	DMPs vurdering	39
3.5	Komparator	40
3.5.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	40
3.5.2	DMPs vurdering	40
3.6	Kliniske utfallsmål	41
3.6.1	Relativ effekt	41
3.6.2	Uønskede medisinske hendelser	49
3.6.3	Livskvalitet	52
3.7	Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	60
3.7.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	60
3.7.2	Oppfølgingskostnader	61
3.7.3	Kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen	62
3.7.4	Kostnader ved uønskede hendelser	63
4	ANALYSERESULTATER	64
4.1	Kostnad-per-QALY analyse	64
4.1.1	Firmaets grunnanalyse	64
4.1.2	DMPs analyse av kostnadseffektivitet	64
4.1.3	Analysen av usikkerhet	67
4.2	Alvorlighetsgrad og prognosetap	68
4.3	DMPs vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio	69
5	BUDSJETTBEREGNINGER	70
5.1	Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Litfulo ved AA i Norge	70
5.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient	71
5.3	Budsjettkonsekvenser	72
5.3.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	72

REFERANSER	74
APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	76
APPENDIKS 2: DETALJERTE BUDSJETTBEREGNINGER	79
VEDLEGG 1: BRUKERINNSPILL	80
VEDLEGG 2: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	86

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	21
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	21
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen (Kilde: innsendt dokumentasjon supplert med (9-12)	26
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	32
Tabell 5: Pasientkarakteristikker ved studiestart i ALLEGRO 2b/3 (10)	34
Tabell 6 Pasientkarakteristikker for nye pasienter («De Novo Cohort») inkludert i ALLEGRO-LT interimanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon)	35
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	36
Tabell 8. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: Pfizer, SPC)	38
Tabell 9 Effekresultater for ritlecitinib 50 mg (markedsført dose) ved uke 24 (Full Analysis Set (FAS)) (Kilde:(5)).....	41
Tabell 10 Effekresultater for ritlecitinib 50 mg (markedsført dose) ved uke 48, sekundære endepunkt (kilde: Innsendt dokumentasjon)	42
Tabell 11: Effekresultater med stoppkriteriet "Final Only" (Kilde: HØ-modell, Pfizer)	44
Tabell 12: Effekresultater med stoppkriteriet "Interim + Final" (Kilde: HØ-modell, Pfizer).....	44
Tabell 13: AIC og BIC statistikk for parametrisk framskrivning (Kilde: Pfizer).....	46
Tabell 14: Uønskede hendelser som er inkludert i modellen, per syklus (Kilde: HØ-modell, Pfizer)	50
Tabell 15: Livskvalitet fra ulike kilder som NICE har mottatt fra Pfizer (Kilde: Pfizer)	53
Tabell 16: Livskvalitet brukt i den innsendte helseøkonomiske modellen, basert på vignettstudie (Kilde: Pfizer)	55
Tabell 17: Nyttetap ved bivirkninger (Kilde: HØ-modell, Pfizer).....	55
Tabell 18: Livskvalitetsvektorer brukt i den helseøkonomiske modellen, i DMPs analyse basert på effektdataene fra ritlecitinib.....	57
Tabell 19. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AIP	60
Tabell 20. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	60
Tabell 21: Frekvens for tester, per syklus (12 uker) for oppfølging (Kilde: HØ-modell, Pfizer)	61
Tabell 22: Kostnad for tester, per syklus (12 uker) for oppfølging (Kilde: HØ-modell, Pfizer)	61
Tabell 23: Behandling og parykk for pasienter som får ritlecitinib og BSC, inndelt i SALT skår, per syklus (Kilde: Pfizer)	62
Tabell 24. Kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, per syklus, i de to behandlingsarmene (kilde: Pfizer)	63
Tabell 25. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	64
Tabell 26. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Pfizer sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs analyse basert på effektdataene fra ritlecitinib. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	65
Tabell 27. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse basert på effektdataene fra ritlecitinib. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	65
Tabell 28. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse for pasienter med alvorlig AA, modellert fra sykdomsdebut. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	66

Tabell 29. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse for pasienter med alvorlig AA, modellert fra sykdomsdebut. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	66
Tabell 30: Scenarioanalyser på DMPs analyse basert på effektdataene fra ritlecitinib basert på maksimal AUP uten mva.	67
Tabell 31. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for analyse presenter i tabell 27.	68
Tabell 32: Pfizer sitt estimat av antall pasienter med AA og aktuell for behandling med Litfulo (Kilde: Pfizer)	70
Tabell 33. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	71
Tabell 34. Legemiddelutgifter per pasient for Litfulo. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	71
Tabell 35. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Litfulo til behandling av AA (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	72
Tabell 36: Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Litfulo blir tatt i bruk	79

Liste over figurer

Figur 1: Oversikt over den helseøkonomiske modellen, Semi-Markov (Kilde: Pfizer).....	32
Figur 2 ALLEGRO 2b/3 SALT skår ≤ 20 opp til uke 48 (FAS).....	42
Figur 4: Avslutning av behandling, parametrisk distribusjon tilpasset ALLEGRO LT data.....	46
Figur 5: Plausible livskvalitetsvekter i årene etter sykdomsdebut.....	58

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	15-09-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	24-04-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP ⁴	09-01-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	28-09-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	09-01-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	10-11-2023
Rapport ferdigstilt	09-07-2024
Total tid hos DMP ⁵	182 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	26 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁶	156 dager fra 09.01.2024
Herunder ⁷ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

⁴ Riktig modell og dokumentasjon ble mottatt i 09.01.2024. Saksbehandlingstider er beregnet fra denne datoen.

⁵ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁶ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁷ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Bronislava Bánová	Helse Bergen
Inger Marie Skoie	Helse Stavanger

Medisinske fagekspertter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

Saksutredere DMP	
Navn	Stillingstittel
Heidi Werner Holter	Seniorrådgiver, metodevurdering og refusjon
Malene Nerland	Seniorrådgiver, metodevurdering og refusjon
Håvard Haugnes	Rådgiver, metodevurdering og refusjon

Ordliste

Ordliste	
AA	Alopecia areata
AAPPO	Alopecia Areata Patient Priority Outcome
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
BSC	Best Supportive Care
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EBA	Eye brow assessment
ELA	Eyelash assessment
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S Food and Drug Administration
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
JAK 3	Janus kinase 3
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SALT	Severity of Alopecia Tool
TEC	TEC tyrosin protein kinase

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ritlecitinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMPs) vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Ritlecitinib (Litfulo)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Ritlecitinib er indisert til behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre
Virkningsmekanisme	Ritlecitinib hemmer januskinase (JAK) 3 og tyrosinkinase uttrykt i hepatocellulært karsinom (TEC)-familien irreversibelt og selektivt. Både JAK 3- og TEC-familiemedierte signalveier er involvert i alopecia areata-patogenese, selv om man ennå ikke har forstått den fullstendige patofysiologien.
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dosering er 50 mg 1 gang daglig. Kapslene svelges hele og kan tas med og uten mat. Nytt-risiko-forholdet ved behandlingen bør vurderes på nytt med jevne mellomrom på individuell basis. Ifølge preparatomtalen bør seponering vurderes hos pasienter som ikke viser tegn til terapeutisk nytte etter 36 uker. De medisinske fagekspertene mener seponering kan vurderes etter 36 – 52 uker for pasienter som ikke har effekt.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 15.09.2023. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	ID2023_028 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for ritlecitinib til behandling av alvorlig flekkvist håravfall (alopecia areata) hos pasienter fra 12 år. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse

PICO i innsendt dokumentasjon		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne og ungdom ≥ 12 år med alvorlig alopecia areata og med en SALT skår ≥ 50 %	3.3
Intervensjon	Ritlecitinib 50 mg kapsel 1 gang daglig	3.4
Komparator	Placebo/ingen behandling	3.5
Utfallsmål	Alvorlighet av sykdom og forbedring knyttet til hårtap/gjenvekst av hår. SALT-skår, EQ-5D (QALYs), PGI-C, HADS, AAPPO	3.6

Metodevurderingen baserer seg på den pivotale studien ALLEGRO 2b/3 og langtidsstudien ALLEGRO LT. Se kapittel 2.1 for beskrivelse av studiene.

1.2 Alvorlig alopecia areata (flekkvis hårtap)

Beskrivelse av Alopecia areata

Alopecia areata (AA) betyr flekkvis hårtap og er en kronisk, immunmediert, inflammatorisk sykdom som rammer hårsækker og som resulterer i plutselig hårtap. Vanligvis ses små, myntstore, runde flekker med hårtap i hodebunnen. Hodebunnen uten hår er glatt, ser helt normal ut, og er hverken rød eller betent. Rundt kantene av de hårløse flekkene kan man se korte hår (rundt tre millimeter lange) som kalles utropstegnhår. AA kan også ramme andre deler av kroppen slik som øyenbryn, øyevipper og skjegg. For noen kan hårtapet bli mer omfattende med tap av alt hår på hodet (alopecia totalis) eller alt hår på kroppen (alopecia universalis) (6).

AA er ingen livstruende sykdom og forårsaker heller ingen fysisk smerte. Personer med AA kan imidlertid oppleve symptomer som er relatert til håravfallet, slik som økt irritasjon i øyne og nese på grunn av mangel på øyevipper og nesehår, eller økt temperaturfølsomhet og solbrenthet på grunn av hårtap på hodet. Utover fysiske symptomer kan sykdommen være psykisk belastende, og personer med AA kan oppleve psykososiale problemer. Flere studier har vist at livskvaliteten til personer med AA kan være negativt påvirket. Å være uten hår kan påvirke selvbildet, gi skamfølelse, og gjøre det vanskelig å delta i sosiale sammenhenger. Dette kan igjen bidra til sosial isolering (2). Personer med alopecia areata bruker ofte parykker, hatter og andre hodeplagg for å skjule hårtap. Mange menn (og noen kvinner) velger å barbere hodet til håret begynner å vokse igjen (3).

Alopeciaforeningen Norge har gitt brukerinnspill til metodevurderingen av baricitinib som gir innsikt i hvordan det er å leve med AA (Se Vedlegg 1: Brukerinnspill). I henhold til brukerinnspill fra Alopeciaforeningen Norge bruker de fleste personer med AA parykk og det kan oppleves ubehag i forbindelse med parykkbruk slik som kløe, sår, varme, svette og hodepine. Mange er bekymret for at parykken skal skli ut av posisjon eller falle/bli dratt av. Dette resulterer i at mange med AA og som bruker parykk unngår visse aktiviteter slik som trening og bading. I følge Alopeciaforeningen Norge er det mange som rapporterer at AA gir en negativ påvirkning på hverdagslivet og at sosial isolasjon regnes som et hovedproblem samt dårlig selvfølelse, stress, angst og depresjon. Mange unngår aktiviteter de ellers har hatt stor glede/nytte av og flere takker nei til sosiale arrangementer med jobb/familie/venner fordi det oppleves som ubehagelig å få mange blikk, kommentarer, spørsmål og medlidenhet dersom man ikke benytter parykk. Det å ha AA vil for mange kreve ekstra gode mestringsressurser fordi sykdommen kan være uforutsigbar og utløse tanker og følelser som er krevende å håndtere. Derfor er kunnskap om mestring av sorg og tap av stor betydning (7). Mange lærer med tiden å leve godt med sykdommen.

Årsaken til AA er ukjent, men mye tyder på at immunsystemet ved en feil angriper hårsekkene og lager en betennelse som gjør at håret slutter å vokse og faller av. Hårsekkene blir imidlertid ikke permanent skadet, så håret vil ofte vokse ut igjen. Hos ca. 50 % av pasientene med AA vokser håret spontant tilbake i løpet av 6-12 måneder. Det er imidlertid høy residivtendens og det antydes at mer enn 80 % av pasientene vil oppleve tilbakefall. For personer med alvorlig AA, der håravfallet er mer utbredt, er spontan gjenvekst av hår uvanlig uten behandling (8).

Pasientpopulasjon

Medisinske fageksperter DMP har vært i kontakt med mener det er vanskelig å vurdere forekomsten av AA, fordi det ikke finnes gode kilder i Norge på hvor mange personer som lever med AA i dag. De medisinske fagekspertene mener Pfizer sitt estimat kan være noe overestimert når det gjelder prevalens (0,2 %), og at den trolig kan være lavere (0,1 %), se kapittel 5.1 for nærmere beskrivelse. DMP legger til

grunn at 500 pasienter er aktuelle for behandling med ritlecitinib og at antall pasienter som vil behandles vil øke hvert år når behandlingen blir godt kjent.

Behandling av alvorlig alopecia areata i norsk klinisk praksis

Det finnes i dag ingen nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av AA i Norge. De medisinske fagekspertene forteller at siden det er mangel på effektive behandlinger av AA blir pasienter sjeldent fulgt opp over tid hos hudlege, og mange pasienter har kun ett besøk hos hudlege hvor diagnosen settes.

Hvis pasienten ønsker behandling for AA, finnes det i norsk klinisk praksis ingen godkjent behandling, så dagens behandling er off-label bruk. Tradisjonell behandling som har blitt forsøkt til behandling av AA er potente topikale kortikosteroider (f.eks. Dermovat krem/salve) og/eller injeksjoner med steroider (Kenacort-T), topikale kalsineurinhemmere, minoksidil liniment, lysterapi, kontakt immunterapi med diphencyprone (DPCP) eller systemisk behandling med immunmodulerende legemidler som kortikosteroider, metotreksat eller ciklosporin (6, 8).

De medisinske fagekspertene DMP har konsultert forteller at behandlingen pasienter med AA får i Norge i dag, vil variere mellom ulike hudpraksiser og mellom offentlig og privat helsetjeneste. De angir at det som regel er potente topikale kortikosteroider eller lokal injeksjonsbehandling med triamcinolon (Kenacort-T) som er førstevalg i de tilfellene hvor man beslutter å behandle AA. Lokal injeksjonsbehandling gis i hovedsak til pasienter med begrenset flekkvis hårtap (ofte langt under 50 % hårtap) da injeksjonene kan være smertefulle. De medisinske fagekspertene forteller videre at lokal injeksjonsbehandling i all hovedsak ikke tilbys på offentlige sykehus i Norge da dette er en svært ressurskrevende behandling (injeksjoner hver 3.-6. uke) med dårlig dokumentert effekt. Topikal immunterapi benyttes i svært liten grad i Norge, og kun av enkelte hudleger i helprivat praksis. Kun hos noen få pasienter med utbredt eller langvarig hårtap forsøkes behandling med systemiske, immunmodulerende legemidler som prednisolon eller metotreksat. Ifølge både brukerinnspill fra norske pasienter med AA og medisinske fagekspertene oppleves det dårlig effekt og betydelige bivirkninger av den tradisjonelle behandlingen som forsøkes off-label i norsk klinisk praksis i dag. Behandling for de fleste pasienter involverer en konsultasjon om å lære seg å akseptere og leve med sykdommen.

Pasienter med AA bruker ofte parykker og andre hodeplagg for å skjule hårtap. Personer med AA som ønsker hårerstatning eller hodeplagg, kan søke om økonomisk støtte til dette gjennom NAV. Mange menn (og noen kvinner) velger å barbere hodet. Sminke og midlertidige tatoveringer kan skjule tap av øyenbryn.

1.3 Forventet plassering av ritlecitinib i behandlingsalgoritmen

Medisinske fagekspertene som DMP har konsultert, forteller at det ikke er definert noen standardbehandling av alvorlig AA i norsk klinisk praksis og at det er et udekket medisinsk behov for effektiv og sikker behandling.

Det er to perorale JAK-hemmere som har fått godkjent markedsføringstillatelse (MT) i EU til behandling av alvorlig AA, ritlecitinib (som denne metodevurderingen omhandler) og baricitinib:

- Baricitinib 4 mg tablett en gang daglig, en selektiv hemmer av enzymene JAK 1 og 2, fikk MT 19.05.2022 til behandling av alvorlig AA hos voksne (ID2021_142).
- Ritlecitinib 50 mg kapsel en gang daglig, en hemmer av JAK 3 og TEC kinaser, fikk MT 15.09.2023 til behandling av alvorlig AA hos voksne og ungdom ≥ 12 år (se kap. 1.1.2).

Begge disse legemidlene er nå til vurdering for offentlig finansiering i helseforetakene.

Ifølge medisinske fagekspertene er det foreløpig vanskelig å svare på hvordan ritlecitinib vil bli tatt i bruk i norsk klinisk praksis dersom legemiddelet blir innført til behandling av alvorlig AA. De medisinske fagekspertene mener det er nødvendig at fagmiljøet utarbeider nasjonale anbefalinger for behandling av AA. Dersom JAK-hemmere innføres til behandling av alvorlig AA, angir de medisinske fagekspertene at det vil være hensiktsmessig og mulig å definere start- og stoppkriterier for bruk i klinisk praksis. Nedenfor er det oppført noen mulige start- og stoppkriterier, men de medisinske fagekspertene anbefaler at endelige start- og stopp-kriterier forankres i fagmiljøet.

START-kriterier:

- SALT skår ≥ 50 (50 % hårtap eller mer)
- Stor innvirkning på livskvalitet (f.eks. DLQI > 11)
- 6-12 måneders varighet av AA uten tegn til betydelig gjenvekst av hår siste 6 måneder

STOPP-kriterier:

- Ikke oppnådd adekvat respons (f.eks. SALT ≤ 20) etter 36-52 uker

DMPs konklusjon om komparator

DMP konkluderer med at placebo/ingen behandling er relevant komparator for metodevurderingen, da det i dag ikke finnes noen etablert standardbehandling av alvorlig AA i norsk klinisk praksis.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Pfizer har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen (Kilde: innsendt dokumentasjon supplert med (9-12))

ALLEGRO 2b/3	
Studie ID	NCT03732807
Design	Randomisert, kontrollert, multisenter, dobbelblindet fase 2b/3-studie
Studielokasjon	Global studie
Populasjon	<p>Voksne og barn fra og med 12 år med alopecia areata (i EU ble det kun inkludert voksne pasienter fra 18-74 år)</p> <p>Inklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinisk diagnose av alopecia areata uten annen årsak til hårtap. ≥ 50 % hårtap på hodet, inkludert alopecia totalis (AT) og alopecia universalis (AU) uten tegn til gjenvekst av hår de siste 6 måneder Nåværende episode med hårtap må ha vart ≤ 10 år <p>Eksklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pasienter med alvorlig psykiatrisk sykdom og selvmordsrisiko Tidligere bruk av JAK hemmer
Intervensjon	<p>ITT-populasjonen, n=718 ble randomisert 2: 2: 2: 2: 1: 1: 1 til 7 ulike behandlingsgrupper (5 intervensjonsgrupper og 2 kontrollgrupper).</p> <p>Intervensjonsgrupper:</p> <ol style="list-style-type: none"> Ritlecitinib 200 mg/50 mg: 200 mg oppladningsdose 1 gang daglig i 4 uker etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 50 mg 1 gang daglig i 20 uker (n=132) Ritlecitinib 200 mg/30 mg: 200 mg oppladningsdose 1 gang daglig i 4 uker etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 30 mg 1 gang daglig i 20 uker (n=130) Ritlecitinib 50 mg (markedsført dose) 1 gang daglig i 24 uker (n=130) Ritlecitinib 30 mg 1 gang daglig i 24 uker (n=132) Ritlecitinib 10 mg 1 gang daglig i 24 uker (n=63) <p>Etter 24 uker fortsetter alle på samme dosering med ritlecitinib i ytterligere 24 uker (utvidet fase)</p> <p>Stratifisert på alder (< 18 år og ≥ 18 år) samt AT/AU status (ja vs. nei)</p>

	<p>Det er kun effektdata fra armen med markedsført dose ritlecitinib 50 mg som brukes i den helseøkonomiske modellen frem til uke 48.</p>
Komparator	Placebo (n = 131) i 24 uker (placebokontrollert fase) Ved uke 24 ble pasientene randomisert til å få ritlecitinib 200 mg/50 mg (n= 65) eller ritlecitinib 50 mg (n= 66) i 24 uker (utvidet fase)
Primært endepunkt:	Innsendelse til FDA/RCT: Andel pasienter med SALT skår ≤ 20 ved uke 24 Innsendelse til EMA: Andel pasienter med SALT skår ≤ 10 ved uke 24
Viktige sekundære endepunkt	Innsendelse til FDA/RCT: Andel pasienter med SALT skår ≤ 10 ved uke 24 Innsendelse til EMA: Moderat eller betydelig forbedring i PGI-C skår ved uke 24
Sekundære endepunkter	Innsendelse til EMA: Andel pasienter med SALT skår ≤ 20 ved uke 24 Andel pasienter med SALT skår ≤ 10 ved uke 48 Andel pasienter med SALT skår ≤ 20 ved uke 48 Andel pasienter med ELA (Eyelash Assessment) respons ved uke 24 og 48 Andel pasienter med EBA (Eyebrow Assessment) respons ved uke 24 og 48 Endring i AAPPO (Alopecia Areata Patient Priority Outcomes)-skår fra baseline hver 4. uke til og med uke 48
Observasjonstid	Behandling i 48 uker. Pasientene ble deretter fulgt opp i 4 uker. Noen pasienter ble fulgt opp videre i ALLEGRO LT (se nedenfor).
Datakutt	31.12.2020 (final data collection for primary outcome measure)

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie
ALLEGRO 2a	
Studie ID	NCT02974868 (13).
Design	Randomisert, kontrollert, multisenter, dobbelblindet fase 2a-studie
Studielokasjon	Australia, Canada, USA
Populasjon	Voksne (18-75 år) med moderat til alvorlig AA med ≥ 50 % hårtap (N= 142) Inklusjonskriterier: <ul style="list-style-type: none"> Ingen tegn til gjenvekst av hår de siste 6 måneder før screening Nåværende episode med hårtap må ha vart ≤ 7 år
Intervensjon	Ritlecitinib 200 mg/50 mg: 200 mg oppladningsdose 1 gang daglig i 4 uker etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 50 mg 1 gang daglig i 20 uker (n= 48) Breprocitinib (en TYK2/JAK1hemmer) 60 mg/30 mg: 60 mg oppladningsdose 1 gang daglig i 4 uker etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 30 mg 1 gang daglig i 20 uker (n= 47)
Komparator	Placebo i 24 uker (placebokontrollert fase) (n= 47)
Primært endepunkt	Endring i SALT skår fra baseline til uke 24
Observasjonstid	Maksimalt 113 uker (24 uker dobbeltblindet behandlingsperiode, 4 uker uten behandling, 48 uker behandling med ritlecitinib i enkelt-blindet utvidet fase etterfulgt av en åpen 24 ukers crossover-periode og 4 ukers oppfølging)
Datakutt	Studien er avsluttet
ALLEGRO LT	
Studie ID	NCT04006457 (11)
Design	Multisenter, åpen, fase 3 langtidsstudie
Studielokasjon	Global studie
Populasjon	Voksne og barn fra og med 12 år med alopecia areata (N = 1052) Pasientene kunne være nye (N = 449) eller rekruttert videre fra ALLEGRO 2a og ALLEGRO 2b/3 (N = 603). Inklusjonskriterier: <ul style="list-style-type: none"> Nye pasienter ≥ 12 til <18 år: ≥ 50 % hårtap på hodet forårsaket av AA, inkludert AT og AU

	<ul style="list-style-type: none"> Nye pasienter ≥ 18 år og deltakere fra ALLEGRO 2a og ALLEGRO 2b med > 30 dager siden siste dose i forrige studie: ≥ 25 % terminalt hårtap på hodet forårsaket av AA, inkludert AT og AU Ingen tegn til gjenvekst av hår de siste 6 måneder (kun for nye pasienter) Nåværende episode med hårtap må ha vart ≤ 10 år (kun for nye pasienter) <p>Eksklusjonskriterier: Pasienter som tidligere har tatt andre JAK- hemmere enn ritlecitinib, må ha mottatt siste dose senest 12 uker før screening.</p> <p>Nye pasienter inkludert med SALT ≥ 50 % ved baseline er definert som «Modified De Novo cohort» (MDN) (N=309)</p>
Intervensjon	<p>Nye pasienter (N = 449) fikk ritlecitinib 200 mg/50 mg: 200 mg oppladningsdose 1 gang daglig i 4 uker etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 50 mg 1 gang daglig i 35 måneder</p> <p>Pasienter som ble rekruttert videre fra ALLEGRO 2a/ALLEGRO 2b/3 (N= 603) fikk ritlecitinib 50 mg 1 gang daglig i 36 måneder</p>
Komparator	NA, alle pasienter fikk intervensjon
Primært endepunkt	Forekomst av bivirkninger, alvorlige bivirkninger (SAEs) og bivirkninger som har ført til seponering av behandling
Sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> Andel pasienter med SALT skår ≤ 20 Andel pasienter med SALT skår ≤ 10 Moderat eller betydelig forbedring i PGI-C skår Andel pasienter med ELA respons Andel pasienter med EBA respons Endring i AAPPO fra baseline <p>Alle endepunktene blir målt ved måned 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 og 36</p>
Observasjonstid	36 måneder. Vi har fått interim data for måned 24
Datakutt	Studien er pågående 08.07.2024 (Final data collection date for primary outcome measure)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei

SALT skår

I klinisk praksis er det i dag ingen standardisert bruk av måleinstrument for å vurdere hvor alvorlig rammet en person er av AA. Det er mulig å gradere omfanget/alvorlighetsgraden av hårtap med et objektivt, validert og standardisert mål som kalles Severity of Alopecia Tool (SALT). SALT graderes fra 0 til 100 der 0 betyr normal hårvekst, det vil si ingen hårtap, og 100 innebærer en total mangel av hår på hodet. En SALT skår på ≥ 50 innebærer et hårtap på 50 % eller mer som ifølge litteraturen og behandlingsretningslinjer er definisjonen på alvorlig AA. SALT skår er også det målet som anbefales for vurdering av hårtap og effekt av legemidler i kliniske studier. SALT skår sier imidlertid ingenting om hårtap

i andre anatomiske områder slik som øyenbryn og øyevipper eller noe om andre faktorer som påvirker hvor alvorlig pasienten selv oppfatter sin sykdom (2).

PGI-C

PGI-C (Patient's Global Impression of Change) er et pasientrapportert utfallsmål på en subjektiv evaluering av forbedring eller forverring av AA sammenlignet med studiestart. Pasientene skal fylle inn «Siden starten av studien, har min AA:» ved å velge en av syv ulike responser rangert fra «betydelig forbedret» til «betydelig forverret». PGI-C respons er definert som antall pasienter med PGI-C skår med «betydelig forbedret» eller «moderat forbedret».

EBA/ELA

EBA (Eyebrow Assessment) og ELA (Eyelash Assessment) er en numerisk vurderingsskala utviklet for å karakterisere tap av hhv. øyenbryn og øyevipper. EBA og ELA blir vurdert av utprøver. Skalaen går fra 0 (ingen øyenbryn/vipper) til 3 (normale øyenbryn/vipper). EBA og ELA respons er definert som minst 2-trinns forbedring fra baseline eller en skår på 3 for pasienter uten normal EBA/ELA ved baseline.

AAPPO

AAPPO (Alopecia Areata Patient Priority Outcomes) er et spørreskjema som pasientene fyller ut selv som måler symptomer på AA og funksjonell og psykologisk påvirkning.

Pågående studier:

Det pågår for øyeblikket to langtidsstudier som evaluerer ritlecitinib hos pasienter med AA:

- ALLEGRO LT (se informasjon over)
- PASS (Post-authorisation safety) studie som i henhold til EMA Commitments hovedsakelig skal undersøke sikkerhet ved bruk av ritlecitinib. Studien skal etter planen starte i 2024 og vil pågå i en 12 års periode fra 2024 til 2036

DMPs vurdering

ALLEGRO 2b/3 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av ritlecitinib og er en randomisert fase 2b/3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. ALLEGRO LT er en ikke-randomisert fase 3 langtidsstudie vurdert av EMA (inntil uke 32). Interimdata for 24 måneder er gjort tilgjengelig for DMP.

DMP vurderer at data fra ALLEGRO 2b/3 og ALLEGRO LT kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studienes overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3

3 Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

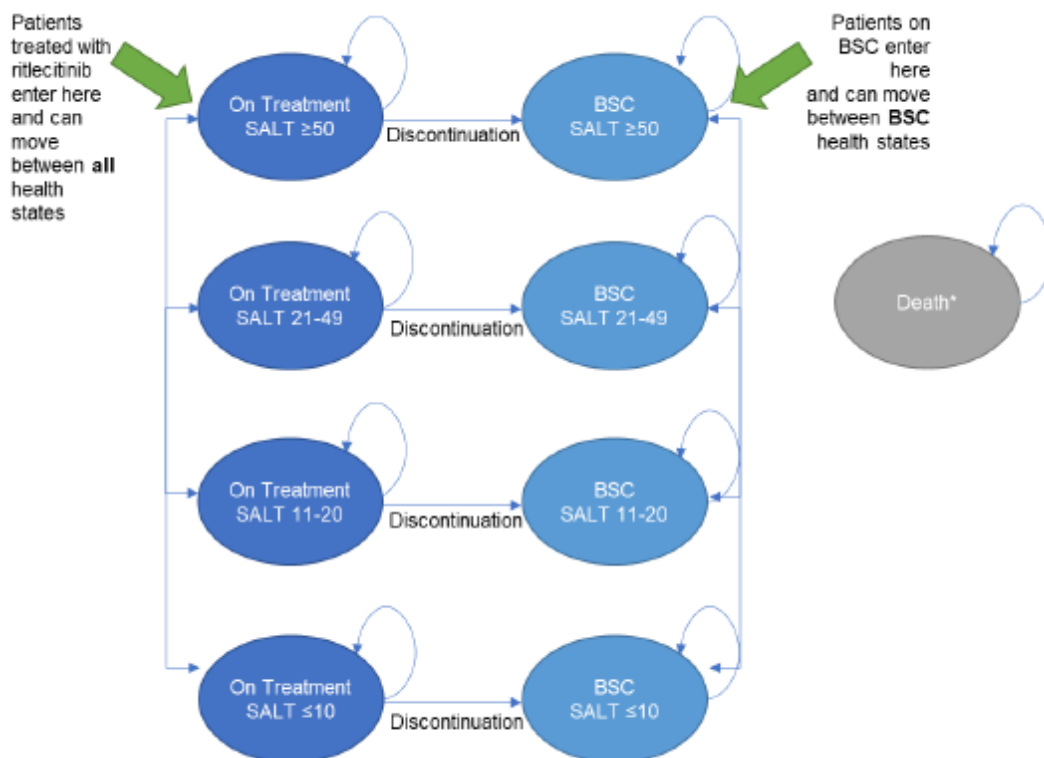
For å estimere kostnadseffektiviteten av ritlecitinib har Pfizer levert en kostnad-per-QALY analyse hvor ritlecitinib sammenlignes med placebo/ingen behandling (som vi videre kaller for BSC (best supportive care)) for behandling av pasienter med alvorlig alopecia areata. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av alopecia areata.

DMP startet saksbehandling av dokumentasjon/dossier og helseøkonomisk modell 22-09-2023, men opplevde at beskrivelsen i dossieren ikke stemte overens med innholdet i den helseøkonomiske modellen. Etter å ha gjort Pfizer oppmerksom på dette, mottok DMP modell og dossier som samsvarte januar 2024. Denne feilen kostet tid og utrederressurser. Komplette dokumentasjonspakke regnes ikke som mottatt før korrekt dossier og modell ble mottatt den 09.01.2024.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en Semi-Markov-modell. Modellen (se Figur 1) består av ni helsetilstander som representerer ulik alvorlighet av alopecia areata basert på SALT skår og om pasienten mottar ritlecitinib eller BSC.

- **On Treatment/BSC SALT ≥ 50 :** I dette stadiet har pasienten en SALT skår på 50 eller mer og får behandling med ritlecitinib eller BSC. Alle pasienter starter i dette helsestadiet. Etter uke 48 vil ingen pasienter være i «On Treatment SALT ≥ 50 », siden de enten har effekt av ritlecitinib og vil bevege seg til «On Treatment SALT 11-20» eller «On Treatment SALT ≤ 10 », eller de har ikke effekt og vil bevege seg til BSC ≥ 50 .
- **On Treatment/BSC SALT 21-49:** I dette stadiet har pasientene en SALT skår på mellom 21 og 49, og definert med delvis effekt siden de har en SALT forbedring. Etter uke 48 når effekten er målt vil ingen pasienter være i «On Treatment SALT 21-49», siden de enten har effekt av ritlecitinib og beveget seg til «On Treatment SALT 11-20» eller «On Treatment SALT ≤ 10 », eller de har ikke effekt og beveget seg til BSC ≥ 50 .
- **On Treatment/BSC SALT 11-20:** I dette stadiet har pasientene en SALT skår på mellom 11 og 20, og får behandling med ritlecitinib eller BSC.
- **On Treatment/BSC SALT ≤ 10 :** I dette stadiet har pasientene en SALT skår på 10 eller mindre, og får behandling med ritlecitinib eller BSC.
- **Død:** En absorberende helsetilstand. Alle pasientene i modellen ender opp i denne helsetilstanden i løpet av modellforløpet, dersom tidshorisonten er et livstidsperspektiv.



Figur 1: Oversikt over den helseøkonomiske modellen, Semi-Markov (Kilde: Pfizer)

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Semi-Markov-modell
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	12 uker
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader gjennom hele modellens tidshorisont
Perspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livshorisont, frem til 100 år
Kroneår	2023

Modell med forløpsdata

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra ALLEGRO 2b/3 (ritlecitinib 50 mg) og langtidsdata fra ALLEGRO-LT. Pasientene er inndelt i ulike SALT skår kategorier basert på SALT-skår pasienten til enhver tid har frem til uke 48. Pasientene i ritlecitinib-armen beveger seg mellom helsetilstandene, basert på SALT skår og om de står på aktiv behandling med ritlecitinib eller har avsluttet behandlingen. Pasienter i

BSC-armen kan kun bevege seg mellom BSC-helsetilstandene basert på SALT skår. Ved uke 24 kan pasienter avslutte ritlecitinib behandlingen hvis de har en forverring av SALT skår. Ved uke 48 vil alle pasienter som ikke oppnår $SALT \leq 20$ avslutte behandlingen med ritlecitinib. Se mer forklaring av SALT kategoriene under kapittel 0. Effekt fra uke 48 og utover er modellert basert på data fra ALLEGRO-LT.

Behandlingsvarighet for ritlecitinib er framskrevet med parametrisk forløpsdatakurve for å estimere behandlingseffekt og relevante kostnader gjennom modellens tidshorisont. Det er ikke framskrevet noen effekt for BSC-armen, og Pfizer begrunner dette med at det kun var en marginal andel pasienter som fikk effekt på BSC.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: Exponential, Weibull, Gompertz, Log-logistic, Lognormal, Generalised Gamma.

DMPs vurdering

Den helseøkonomiske modellen som er brukt i denne metodevurderingen har mange ulike helsetilstander og flere enn det DMP mener er nødvendig for å belyse effekten av ritlecitinib. Dette gjør at modellen blir unødvendig komplisert. Helsestadier for delvis respons (SALT 21-49) har liten betydning for modellen, da pasienter i liten grad oppholder seg i dette stadiet. Det er heller ikke tydelig begrunnelse for kategoriseringen av SALT-skår. Det er i ALLEGRO ikke observert forskjeller i livskvalitet mellom «SALT 20-49» og «SALT ≥ 50 », som tilsier at en slik kategorisering er hensiktsmessig. En modellering eksklusivt på SALT-kategorier vil ikke nødvendigvis fange opp gevinster relatert til gjenvekst av annet hår (øyebryn, øyevipper og nesehår), som noen studier (14) viser er vel så betydningsfullt for livskvalitet, som hår på hodet.

Sannsynlighet for spontan respons er modellert ulikt mellom behandlingsarmene i modellen. Det er ikke mulig å sette input dataene like for de to behandlingsarmene. DMP har etterspurt en modell fra Pfizer med likt oppsett mellom armene, og mulighet for å endre de samme forutsetningene i begge armer. Pfizer har svart at de ikke kommer til å endre modellen.

Det er brukt en diskonteringsrate på 4 % i hele modellens tidshorisont (67 år). Ifølge DMPs retningslinjer skal kostnader og nytte diskonteres med 3 % etter 40 år. Dette har lite å si for analysen og DMP endrer derfor ikke diskonteringsraten.

I den helseøkonomiske modellen er det modellering av livskvalitet som er den parameteren som er mest usikker og som påvirker analysen i svært stor grad. Andre valg i modellen er av mindre betydning og DMP har derfor valgt å ikke beskrive disse i detalj.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP er kritisk til at de to behandlingsarmene har ulikt oppsett i modellen, og mener det gjør det svært krevende å validere modellen. Det er ikke mulig å endre alle forutsetninger i modellen, og DMP kan ikke sjekke påvirkningen av all inputdata. DMP vurderer likevel at den innsendte helseøkonomiske modellen, med tilpasninger av DMP, totalt sett er tilstrekkelig egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av ritlecitinib, for pasienter med AA.

Analyseperspektivet og halvsyklusjustering er i tråd med DMPs retningslinjer. Diskonteringsraten er ikke i tråd med DMPs retningslinjer, men det har lite å si for analysen. Pfizer har på forespørsel oppdatert modellen med ulike valg for parametrisering av langtidseffekt.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

I Tabell 5 presenteres pasientkarakteristikker ved studiestart i ALLEGRO 2b/3.

Tabell 5: Pasientkarakteristikker ved studiestart i ALLEGRO 2b/3 (10)

	Placebo* (n=131)	10 mg ritlecitinib (n=63)	30 mg ritlecitinib (n=132)	50 mg ritlecitinib (n=130)	200 mg then 30 mg ritlecitinib (n=130)	200 mg then 50 mg ritlecitinib (n=132)
Age, years						
Mean (SD)	34.0 (15.0)	34.3 (13.9)	33.7 (14.8)	32.4 (13.4)	33.7 (13.8)	34.5 (15.0)
Median (IQR; range)	32.0 (22.0–44.0; 12.0–73.0)	34.0 (21.0–48.0; 13.0–58.0)	32.5 (21.0–41.0; 12.0–73.0)	30.0 (22.0–42.0; 13.0–70.0)	31.5 (21.0–44.0; 12.0–65.0)	34.0 (22.0–46.5; 12.0–71.0)
Adolescents (12–17 years)	19 (15%)	9 (14%)	20 (15%)	18 (14%)	19 (15%)	20 (15%)
Adults (≥18 years)	112 (86%)	54 (86%)	112 (85%)	112 (86%)	111 (85%)	112 (85%)
Sex						
Female	86 (66%)	43 (68%)	80 (61%)	71 (55%)	85 (65%)	81 (61%)
Male	45 (43%)	20 (32%)	52 (39%)	59 (45%)	45 (35%)	51 (39%)
Race						
White	94 (72%)	42 (67%)	91 (69%)	79 (61%)	90 (69%)	92 (70%)
Black or African American	4 (3%)	2 (3%)	3 (2%)	5 (4%)	7 (5%)	6 (5%)
Asian	31 (24%)	17 (27%)	34 (26%)	43 (33%)	28 (22%)	33 (25%)
Other†	2 (2%)	1 (2%)	4 (3%)	1 (1%)	4 (3%)	0
Not reported	0	1 (2%)	0	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)
Patients with alopecia totalis or alopecia universalis‡						
Alopecia totalis	24 (18%)	12 (19%)	26 (20%)	30 (23%)	34 (26%)	25 (19%)
Alopecia universalis	34 (26%)	13 (21%)	29 (22%)	24 (18%)	21 (16%)	26 (20%)
Not specified	2 (2%)	4 (6%)	6 (5%)	6 (5%)	5 (4%)	9 (7%)
Baseline SALT score						
50 to <75	14 (11%)	15 (24%)	27 (20%)	27 (21%)	22 (17%)	22 (17%)
75 to <100	57 (44%)	19 (30%)	44 (33%)	43 (33%)	48 (37%)	50 (38%)
100	60 (46%)	29 (46%)	61 (46%)	60 (46%)	60 (46%)	60 (46%)
All patients, mean (SD)	93.0 (11.5)	88.3 (16.9)	90.0 (15.1)	90.3 (14.7)	90.5 (14.3)	90.3 (15.1)
Non-alopecia totalis or alopecia universalis,‡ mean (SD)	87.0 (12.9)	78.3 (17.6)	81.5 (16.3)	82.0 (15.9)	82.4 (15.4)	82.2 (16.5)
Patients without normal eyebrow assessment score§						
Patients without normal eyelash assessment score§	107 (82%)	52 (83%)	112 (85%)	106 (82%)	109 (84%)	110 (83%)
Patients without normal eyelash assessment score§	97 (74%)	45 (71%)	102 (77%)	95 (73%)	95 (73%)	102 (77%)
Disease duration since diagnosis, years						
Mean (SD)	11.0 (11.8)	10.8 (10.7)	8.8 (8.9)	8.7 (8.7)	11.6 (11.7)	9.9 (10.8)
Median (IQR; range)	7.4 (2.6–14.4; 0.1–58.2)	7.0 (3.1–17.2; 0.2–50.9)	5.8 (2.8–10.5; 0.0–53.4)	6.3 (2.6–10.9; 0.3–44.7)	7.3 (2.9–15.1; 0.0–57.1)	6.7 (2.5–11.3; 0.3–60.1)
Duration of current alopecia areata episode, years						
Mean (SD)	3.2 (2.7)	3.3 (2.7)	3.6 (2.8)	3.2 (2.7)	3.4 (2.9)	3.4 (2.9)
Median (IQR; range)	2.5 (1.1–4.9; 0.0–10.0)	2.2 (1.0–4.8; 0.3–9.7)	2.6 (1.1–5.5; 0.3–10.0)	2.2 (1.0–5.1; 0.2–9.9)	2.7 (1.1–5.1; 0.0–13.0)	2.3 (1.0–5.5; 0.0–10.0)
Data are n (%) unless otherwise specified. Full analysis set, n=718. SALT=Severity of Alopecia Tool. *Combined patients who received placebo for 24 weeks then switched to either ritlecitinib 50 mg or ritlecitinib 200 mg followed by 50 mg. †Includes self-reported American Indian or Alaska native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, or multiracial. ‡Patients in the alopecia totalis or alopecia universalis category had a SALT score of 100% at baseline (regardless of the category in the alopecia areata history case report form). §See appendix (p 17) for eyebrow assessment and eyelash assessment scales.						

Table 1: Baseline demographic and disease characteristics

Pasientkarakteristikkene ved studiestart i ALLEGRO 2b/3 var generelt godt balansert mellom behandlingsgruppene. Samtlige pasienter i studien hadde SALT ≥ 50 og hadde alvorlig grad av AA, og ca. halvparten av pasientene hadde alopecia totalis eller alopecia universalis. Gjennomsnittsalderen til pasientene var 33,7 år og de fleste var voksne. 613 (85%) var voksne og 105 (15%) av 718 pasienter var ungdom (rekruttert på studiesenter utenfor EU). 446 (62%) av pasientene var kvinner og 272 (38%) var menn. 448 (68 %) var hvite, 186 (26 %) var asiatiske og 27 (4 %) var mørkhudete av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse (10).

I Tabell 3 vises inklusjons- og eksklusjonskriteriene i ALLEGRO 2b/3-studiene. De som ble inkludert i studien måtte ha en varighet av nåværende AA-episode på mindre enn 10 år og uten forbedring de siste 6 månedene. I Tabell 5 vises det at pasientene i studien i gjennomsnitt har hatt AA sykdommen et sted mellom 9 år og 11,5 år, og at pågående AA episode i gjennomsnitt hadde vart i litt over 3 år.

I ALLEGRO 2b/3-studien ble pasienter som tidligere hadde brukt JAK-hemmer ekskludert. Det var 69 % av pasientene i ALLEGRO 2b/3-studien som hadde rapportert om tidligere behandling av AA. Hyppigste brukte behandling var topikale kortikosteroider (38 %), oral/IV/IM steroider (29 %) og intralesjonale injeksjoner med kortikosteroider (28 %) (9).

ALLEGRO-LT

ALLEGRO-LT inkluderte pasienter fra ALLEGRO 2a og ALLEGRO 2b/3 samt nye pasienter.

I motsetning til ALLEGRO 2a og ALLEGRO 2b/3, som hadde et inklusjonskriterium på ≥ 50 % hårtap på hodet, var inklusjonskriteriet for nye voksne pasienter i ALLEGRO LT ≥ 25 % hårtap på hodet (9). I tabell 6 nedenfor fremgår informasjon om pasientkarakteristika for nye pasienter inkludert i ALLEGRO-LT.

Tabell 6 Pasientkarakteristikker for nye pasienter («De Novo Cohort») inkludert i ALLEGRO-LT interimanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon)

Characteristic	Ritlecitinib 200/50 mg QD (FAS; N = 449)
Age	
Mean (SD), years	32.9 (14.0)
12–17 years, n (%)	76 (16.9)
≥ 18 years, n (%)	373 (83.1)
Female, n (%)	289 (64.4)
White, n (%)	310 (69.0)
Type of AA, n (%)	
AT/AU*	155 (34.5)
SALT score among all patients, mean (SD)	74.5 (27.3)
Duration of AA since diagnosis, mean (SD), years	9.9 (10.2)
Duration of current AA episode, mean (SD), years	2.9 (2.6)

Abbreviations: AA = alopecia areata; AT = alopecia totalis; AU = alopecia universalis; FAS = full analysis set; SALT = Severity of Alopecia Tool; SD = standard deviation.

Notes: *Participants in the AT/AU category had a SALT score of 100% at baseline.

Source: Sinclair R, et al. (EADV 2022)(100).

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på ITT-populasjonen i ALLEGRO 2b/3. Startalder i modellen er 33,53 år. Ved modellstart har alle pasientene SALT \geq 50.

Kjønn og gjennomsnittsalder ble brukt til å estimere generell, bakgrunnsdødelighet. Det er ikke observert noen dødsfall i ALLEGRO 2b/3, og det er ikke inkludert dødelighet de første 48 ukene i modellen. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 7.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Gjennomsnittsalder \geq 12 til $<$ 18 år	14,42	ALLEGRO 2b/3
Gjennomsnittsalder $>$ 18 år	36,86	ALLEGRO 2b/3
Startalder (år)	33,53 år	Gjennomsnittsalder for \geq 12 år fra ALLEGRO 2b/3
Andel kvinner (%)	62,99 %	ALLEGRO 2b/3

For å estimere langtidsrespons (uke 48 +) i modellen benyttes data fra ALLEGRO LT. Pasientkarakteristika for pasienter i ALLEGRO LT er vist i Tabell 6.

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter DMP har konferert mener at pasientkarakteristikkene vist i Tabell 5 for alder, kjønn og varighet av sykdommen synes å være representative for den norske pasientpopulasjonen som vil kunne være aktuell for behandling med ritlecitinib. Det finnes ingen data for gjennomsnittsalder for når pasienter i norsk klinisk praksis får diagnosen AA. De medisinske fagekspertene viser til en amerikansk studie der gjennomsnittsalderen er 32 år for menn og 36 år for kvinner (15) og at det ikke er grunn til å tro at gjennomsnittsalderen i Norge vil være annerledes enn på verdensbasis.

Den ene medisinske fageksperterten påpeker at geografisk region og også muligens andelen med ulike etnisiteter vil være forskjellig mellom studiepopulasjonen og norsk populasjon.

Dersom ritlecitinib innføres i norsk klinisk praksis, antar de medisinske fagekspertene at en del av de aktuelle pasientene vil ha mottatt tidligere behandling av sin AA. Tilsvarende som i ALLEGRO 2b/3 vil en del pasienter ha brukt topikale eller intralesjonale glukokortikoider dersom de har hatt et mer begrenset flekkvist hårtap. Det vil kun være noen få pasienter med alvorlig AA som tidligere har vært behandlet med systemiske immunmodulerende medikamenter.

De medisinske fagekspertene trekker frem at rask progresjon av sykdommen, over 50 % hårtap (spesielt ved totalis eller universalis), temporalt håravfall (ophiasis mønster), mer enn ett år uten gjenvekst av hår, debut i tidlig alder, familiær forekomst av AA og samtidig atopisk sykdom er forbundet med dårligere prognose hos pasienter med AA.

Pasienter uten risiko for alvorlige bivirkninger eller andre kontraindikasjoner, og som ellers oppfyller kriterier for alvorlig AA-sykdom vil kunne være aktuelle for behandling med ritlecitinib. Ritlecitinib er kontraindisert ved graviditet og amming og anbefales ikke hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon (5). Ritlecitinib og andre JAK-hemmere er også underlagt særlig overvåkning av sikkerhet med hensyn til mulig økt risiko for alvorlige infeksjoner, malignitet og alvorlige kardiovaskulære hendelser(5).

3.3.4 DMPs vurdering

Baseline pasientkarakteristika som er brukt i den helseøkonomiske modellen er hovedsakelig hentet fra ALLEGRO 2b/3. DMP vurderer at pasientene i studien ALLEGRO 2b/3 i all hovedsak er representative for forventet populasjon i norsk klinisk praksis, og har fått dette bekreftet av de medisinske fagekspertene.

Det er identifisert noen inklusjons- og eksklusjonskriterier i ALLEGRO 2b/3 og ALLEGRO LT som kan påvirke overførbareheten til norsk klinisk praksis:

- I gjennomsnitt hadde pasientene i ALLEGRO 2b/3 hatt AA i 10 år før de fikk behandling med ritlecitinib(5). Ifølge medisinske fagekspertene som DMP har konsultert, vil det i norsk klinisk praksis trolig være aktuelt å starte behandling med ritlecitinib allerede 6-12 måneder etter AA-diagnose. De medisinske fagekspertene sier at det kan forventes dårligere effekt av ritlecitinib ved langvarig (> 4 år) og utbredt hårfall. Opphentingspopulasjonen som starter med ritlecitinib behandling det første året vil være ganske representativ for studiepopulasjon, da mange har hatt AA en god stund. Etter hvert som nye pasienter kommer til vil det være pasienter som ikke har hatt AA så lenge som i studien, men et sted mellom 6-12 måneder, før de starter med ritlecitinib.
- Se også kapittel 0 for hvordan varighet av AA-diagnose kan påvirke hvordan pasienten håndterer sykdommen og pasientens livskvalitet.
- I ALLEGRO 2b/3 ble pasienter med alvorlig psykiatrisk sykdom og selvmordsrisiko ekskludert fra studien. Livskvalitetsmålingene i studien (se kapittel 3.6.3) kan være påvirket av at pasienter med alvorlig angst og depresjon er ekskludert fra studien.
- Baseline pasientkarakteristika i ALLEGRO LT er tilsvarende som i ALLEGRO 2b/3 med unntak av at det i ALLEGRO LT ble inkludert pasienter med mindre alvorlig AA; Det ble i ALLEGRO LT inkludert pasienter med SALT ≥ 25 i motsetning til i ALLEGRO 2b/3 hvor pasientene måtte ha SALT ≥ 50 . Effektdataene fra ALLEGRO LT som er inkludert i den helseøkonomiske modellen er «modified de novo cohort», hvor det bare er inkludert pasienter med SALT ≥ 50 . I ALLEGRO LT var det også færre pasienter som hadde AT eller AU enn i ALLEGRO 2b/3; 34,5 % av pasientene hadde AT eller AU i ALLEGRO LT i motsetning til ca. 50 % i ALLEGRO 2b/3.
- I ALLEGRO 2b/3 hadde 29 % av pasientene fått systemisk behandling med immundempende legemidler i forkant av behandling med ritlecitinib. Ifølge medisinske fagekspertene er det kun noen få pasienter som får behandling med systemiske immunmodulerende legemidler i norsk klinisk praksis.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP endrer ikke pasientkarakteristika i innsendt modell fra Pfizer.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

ITT-populasjonen (N=718) i studien ALLEGRO 2b/3 ble randomisert til 7 ulike behandlingsregimer i 48 uker (Se kapittel 2.2). Anbefalt dose ritlecitinib i preparatomtalen er 50 mg 1 gang daglig, og det er effektdata fra behandlingsarmen med denne doseringen (n=130) som brukes i den helseøkonomiske analysen.

Pasienter i ALLEGRO 2b/3 (og ALLEGRO 2a) som gjennomførte behandling kunne inkluderes videre i ALLEGRO LT og fikk da behandling med ritlecitinib 50 mg 1 gang daglig i 36 måneder.

Nye pasienter («De Novo Cohort» med N = 449) fikk ritlecitinib 200 mg/50 mg: 200 mg oppladningsdose 1 gang daglig i 4 uker etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 50 mg 1 gang daglig i 35 måneder.

Tabell 8 viser karakteristikker ved intervensjonen i de kliniske studiene, den helseøkonomiske modellen og i norsk klinisk praksis.

Tabell 8. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: Pfizer, SPC)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	50 mg kapsel én gang daglig	50 mg kapsel én gang daglig	50 mg kapsel én gang daglig
Administrasjonsform	Oralt	Oralt	Oralt
Behandlingsvarighet	48 uker i ALLEGRO 2b/3 Planlagt opptil 36 måneder i ALLEGRO LT. Vi har fått interim data for måned 24	Livstidshorisont, frem til 100 år Seponering på grunn av: <ul style="list-style-type: none"> - Stoppkriterie: Ikke respons* etter 48 uker behandling - Andre årsaker, f.eks. bivirkninger 	Langvarig behandling Ifølge preparatomtalen bør seponering vurderes hos pasienter som ikke viser tegn til terapeutisk nytte etter 36 uker. De medisinske fagekspertene mener seponering kan vurderes etter 36 – 52 uker for pasienter som ikke har effekt.
Påfølgende behandling	Ingen	Ingen	Det kan være aktuelt å rebehandle pasienter etter tilbakefall av AA ved tidligere effekt av ritlecitinib

*Respons definert som SALT ≤ 20

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Det er data fra armen med markedsført dose ritlecitinib 50 mg fra ALLEGRO 2b/3 som brukes i den helseøkonomiske modellen frem til uke 48. Langtidseffekt etter uke 48, for ritlecitinib, er modellert med data fra ALLEGRO-LT.

Ved datakutt i uke 48 var 43,2 % av pasientene fortsatt på behandling med ritlecitinib, mens 56,8 % hadde avsluttet behandlingen. Se mer detaljer om behandlingsvarighet i kapittel 0.

3.4.3 DMPs vurdering

Dosering i den helseøkonomiske modellen er i tråd med preparatomtalen og de kliniske studiene av ritlecitinib og vurderes å være representativ for bruk i klinisk praksis i Norge.

Pfizer har modellert kontinuerlig behandling med ritlecitinib så lenge pasienten har $SALT \leq 20$ -respons. Det er ikke vist i ALLEGRO 2b/3 eller ALLEGRO-LT hva som skjer med gjenvekst av hår på hodet dersom behandling med ritlecitinib seponeres. DMP spurte de medisinske fagekspertene hvor lenge de antar at pasienter som responderer på JAK-hemmere kommer til å fortsette med behandlingen. Det ble sagt at erfaring med JAK-hemmer tilsier at det er nødvendig med kontinuerlig og langvarig behandling for å opprettholde effekt. De medisinske fagekspertene antar likevel at det kan bli aktuelt å prøvseponere behandling ved persisterende gjenvekst av hår og minimal sykdomsaktivitet etter 12-18 måneders behandling.

I NICE sin metodevurdering av ritlecitinib står det at det er vanlig at pasienter seponerer systemisk legemiddelbehandling etter 2 eller flere års behandling dersom de har oppnådd tilfredsstillende respons. For ritlecitinib kan for eksempel familieplanlegging eller risiko for bivirkninger være årsak til ønske om å stoppe behandling. De medisinske fagekspertene antar det vil kunne bli aktuelt å starte opp igjen behandling med ritlecitinib for pasienter som tidligere har hatt effekt av behandlingen, men som har fått tilbakefall. Før oppstart av behandling etter et tilbakefall, vil det gjøres en helhetlig vurdering av blant annet årsak til tidligere seponering, kontraindikasjoner og risiko for alvorlige bivirkninger.

I modellen har DMP, som Pfizer, lagt til grunn at det er nødvendig med kontinuerlig og langvarig behandling med ritlecitinib. Det kan være sannsynlig at pasienter som har oppnådd tilfredsstillende respons over tid vil seponere behandling etter hvert, heller enn å fortsette på behandling resten av livet. Dersom behandling med ritlecitinib seponeres for de som har oppnådd tilfredsstillende respons over tid, er dette ikke reflektert i modellen. I et slikt tilfelle vil responsen fortsatt være til stede, men kostnadene for behandlingen ikke lenger påløpe. IKER vil i så fall reduseres.

I preparatomtalen anbefales det at behandling med ritlecitinib avsluttes etter 36 uker (9 måneder) dersom man ikke ser tegn til terapeutisk nytte. I den helseøkonomiske modellen vil alle pasienter som ikke viser respons ($SALT \leq 20$) ved uke 48 avslutte behandling. De medisinske fagekspertene DMP har konsultert antar at behandling med ritlecitinib vil seponeres hos pasienter som ikke viser tegn til terapeutisk nytte etter 36 - 52 ukers behandling eller hos pasienter med bivirkninger. DMP vurderer at stoppkriteriet knyttet til respons, som er implementert i den helseøkonomiske modellen er i tråd med antatt stoppkriterium i norsk klinisk praksis for pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende respons på ritlecitinib.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Pfizer, men har gjort endringer i andre parametere som har innvirkning på modellering av intervensjonen, se kapittel 0.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Norsk klinisk praksis

Se kapittel 1.2

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sammenligningsalternativet i de kliniske studiene var placebo/ingen behandling til uke 24. Etter uke 24 byttet pasientene fra placebo til ritlecitinib behandling i ytterligere 24 uker.

Innsendt modell

Komparator i modellen er placebo, og er basert på data fra placebo-armen i ALLEGRO 2b/3 til uke 24. Ved uke 24 var det 1,54 % i placebo-armen som hadde oppnådd SALT ≤ 10 .

3.5.2 DMPs vurdering

DMP vurderer at komparator i ALLEGRO-studiene og den helseøkonomiske modellen, placebo, er relevant komparator i denne metodevurderingen. Dette fordi det ifølge medisinske fagekspertene ikke finnes noen standardbehandling av alvorlig AA i norsk klinisk praksis i dag.

69 % av pasientene i ALLEGRO 2b/3- studien rapporterte om tidligere behandling av AA før behandling med ritlecitinib; Pasientene rapporterer om bruk av topikale kortikosteroider, lokal injeksjonsbehandling av kortikosteroider og systemisk behandling med kortikosteroider. Denne behandlingen ser ut til å samsvare godt med den innledende behandlingen av AA som tilbys off-label i norsk klinisk praksis i dag. Ifølge både brukerinnspill fra norske pasienter med AA og medisinske fagekspertene oppleves det dårlig effekt og betydelige bivirkninger av den tradisjonelle behandlingen av AA som forsøkes i norsk klinisk praksis i dag.

DMPs konklusjon om komparator

DMP godtar placebo som det eneste sammenligningsalternativet i metodevurderingen.

3.6 Kliniske utfallsmål

3.6.1 Relativ effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon er i hovedsak basert på ALLEGRO 2b/3 (se kapittel 2.1.)

I innsendt dokumentasjon til DMP, i studiepublikasjonen og innsendelse til FDA er SALT (Severity of Alopecia Tool) skår ≤ 20 (80 % eller mer av hodebunnen er dekket av hår) ved uke 24 definert som primært endepunkt(9, 10).

I innsendelsen til EMA ble andelen pasienter som oppnådde en SALT-skår på ≤ 10 (90 % eller mer av hodebunnen er dekket av hår) ved uke 24 i ALLEGRO 2b/3 undersøkt som primært utfallsmål.

Andelen pasienter med PGI-C (Patient's Global Impression of Change)-respons ved uke 24 ble undersøkt som det viktigste sekundære utfallet. I tillegg ble også forbedringer i gjenvekst av øyenbryn (EBA) og/eller øyevipper (ELA) ved uke 24 undersøkt som sekundære utfallsmål (5, 9)

Effektresultatene fra ALLEGRO 2b/3 for markedsført dose ritlecitinib 50 mg i innsendelsen til EMA er presentert i Tabell 9 og Tabell 10.

Tabell 9 Effektresultater for ritlecitinib 50 mg (markedsført dose) ved uke 24 (Full Analysis Set (FAS)) (Kilde:(5))

Endepunkter	Type endepunkt	Ritlecitinib 50 mg (N=130) (% respondere)	Placebo (N= 131) (% respondere)	Forskjell fra placebo (95 % KI)
SALT ≤ 10	Primært endepunkt	13,4	1,5	11,9 (5.4, 18.3)
SALT ≤ 20	Sekundært endepunkt	23	1,54	21,4 (13.4, 29.5)
PGI-C	Sentralt sekundært endepunkt	49,2	9,2	40,0 (28.9, 51.1)
EBA	Sekundært endepunkt	29,0	4,7	24,3 (14.8, 34.5)
ELA	Sekundært endepunkt	28,9	5,2	23,7 (13.6, 34.5)

PGI (Patient's Global Impression of Change) er et pasientrapportert utfallsmål på en subjektiv evaluering av forbedring eller forverring av AA sammenlignet ved studiestart. Pasientene skal fylle inn «Siden starten av studien, har min AA:...» ved å velge en av syv ulike responser rangert fra «betydelig forbedret» til «betydelig forverret». PGI-C respons er definert som antall pasienter med PGI-C skår med «betydelig forbedret» eller «moderat forbedret».

EBA (Eyebrow Assessment) og ELA (Eyelash Assessment) er en numerisk vurderingsskala utviklet for å karakterisere tap av hhv. øyenbryn og øyevipper. EBA og ELA blir vurdert av utprøver. Skalaen går fra 0 (ingen øyenbryn/vipper) til 3 (normale øyenbryn/vipper). EBA og ELA respons er definert som minst 2-trinns forbedring fra baseline eller en skår på 3 for pasienter uten normal EBA/ELA ved baseline.

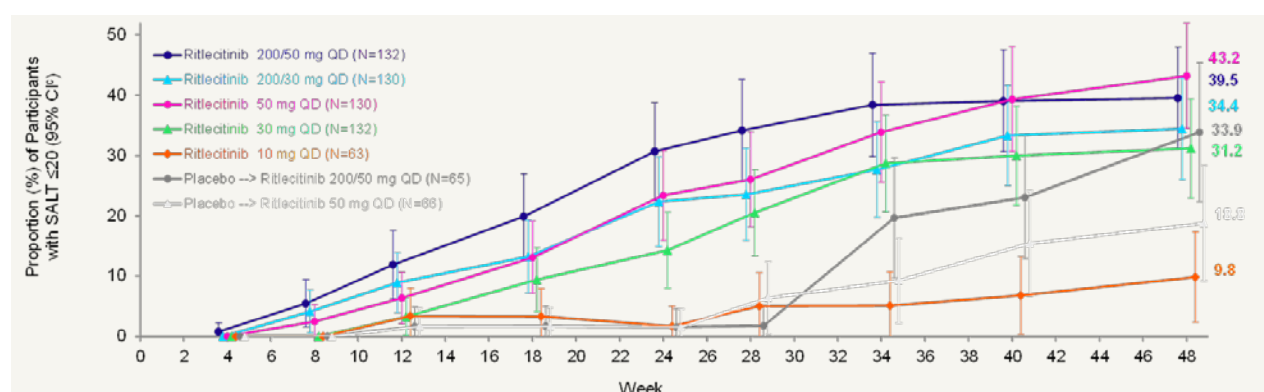
Tabell 10 Effekteresultater for ritlecitinib 50 mg (markedsført dose) ved uke 48, sekundære endepunkt (kilde: Innsendt dokumentasjon)

Endepunkter	Ritlecitinib 50 mg (N=130) (% respondere, 95 % KI)
SALT ≤ 10	31,2 (23.1, 39.3)
SALT ≤ 20	43,2 (34.5, 51.9)
PGI-C	56,0 (47.3, 64.7)
EBA	43,6 (33.9, 53.2)
ELA	40,0 (29.9, 50.1)

3.6.1.1 SALT skår

Innsendt klinisk dokumentasjon

En signifikant større andel pasienter oppnådde en SALT ≤ 20-respons med ritlecitinib 50 mg sammenlignet med placebo ved uke 24 (se Tabell 10). 23 % av pasientene som fikk ritlecitinib 50 mg oppnådde SALT ≤ 20-respons sammenlignet med 1,54 % i placebogruppen. Forskjell i respons fra placebo var 21,4 % (95 % KI; 13.4, 29.5, $p < 0,000001$) (5). SALT ≤ 20-responsraten økte ytterligere frem til uke 48 (se Tabell 10 og Figur 2). Ved uke 48 hadde 43,2 % av pasientene som fikk ritlecitinib 50 mg oppnådd SALT ≤ 20-respons. (5).



Figur 2 ALLEGRO 2b/3 SALT skår ≤ 20 opp til uke 48 (FAS)

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; QD = once daily; SALT = Severity of Alopecia Tool.

Note: °Confidence interval was calculated based on normal approximation.

Sources: King et al (EADV 2021)(16); Mesinkovska et al (AAD 2022)(17); Pfizer B7981015 CSR (2021) (18)

Subgruppeanalyser

Subgruppeanalyser ble gjennomført for endepunktet SALT ≤ 10 og PGI-C ved uke 24.

Behandlingseffekten ved uke 24 hos undergrupper med hensyn til alder, kjønn, etnisitet, region, vekt og tidligere farmakologisk behandling var i samsvar med resultatene i den generelle studiepopulasjonen. Behandlingseffekten ved uke 24 var lavere hos undergruppen alopecia totalis / alopecia universalis enn hos undergruppen ikke-alopecia totalis / ikke-alopecia universalis.

ALLEGRO LT

ALLEGRO LT er primært en sikkerhetsstudie, men det sekundære målet med studien er å vurdere langtidseffekt av ritlecitinib i 36 måneder. ALLEGRO LT er en åpen ukontrollert studie hvor alle pasientene får aktiv behandling. Studien er pågående og er presentert i kapittel 2.1.

ALLEGRO LT inkluderer pasienter fra ALLEGRO 2a og ALLEGRO 2b/3 i tillegg til at det inkluderes nye pasienter kalt «De novo cohort». Inklusjonskriteriet for nye voksne pasienter i ALLEGRO LT er SALT \geq 25, 25 % hårtap eller mer på hodet i motsetning til SALT \geq 50, 50 % hårtap eller mer i ALLEGRO 2a og ALLEGRO 2b/3. «De novo cohort» i ALLEGRO LT får behandling med ritlecitinib 200mg i 4 uker etterfulgt av ritlecitinib 50 mg i 35 måneder. Pasientene fra ALLEGRO 2a og ALLEGRO 2b/3 fortsetter sin behandling med ritlecitinib 50 mg i 36 måneder.

I innsendt dokumentasjon presenterer Pfizer interim effektdata for «de novo cohort» (N =449) opp til måned 24. Interimanalysene viser økende responsrater basert på SALT \leq 20 og SALT \leq 10 opp til måned 15, med et platå fra måned 15 til måned 24. Etter gjentagende forespørsler til Pfizer har DMP fått avklart at det er effektdata fra «modified de novo cohort» (MDN) (N=308) som inngår i den helseøkonomiske modellen. I «modified de novo cohort» er det bare inkludert pasienter som hadde SALT \geq 50 ved behandlingsstart, dvs. i samsvar med inklusjonskriteriet i ALLEGRO 2b/3.

I forbindelse med søknad om markedsføringstillatelse for ritlecitinib, fikk EMA presentert resultater fra ALLEGRO LT opptil måned 30-32 (datakutt 07. november 2022). Resultatene beskrives i EPAR som deskriptive. EMA skriver at preliminnære resultater fra ALLEGRO LT for pasientene som ble inkludert fra ALLEGRO 2a og ALLEGRO 2b/3 indikerer at antall respondere med SALT \leq 10 fortsetter å øke opp til 24 måneder.

Innsendt helseøkonomisk modell

For å modellere effekt av ritlecitinib har Pfizer levert en semi-Markov modell, der effektdata fra ALLEGRO 2b/3 inngår frem til uke 48. Langtidseffekt etter uke 48, for ritlecitinib, er modellert med data fra ALLEGRO-LT.

Pasienter med respons av ritlecitinib ved uke 48 og stoppkriteriet

I modellen er respons definert som SALT \leq 20. Respons i ritlecitinib-armen er modellert i uke 12, uke 24, uke 34 (antatt lik som uke 36 for å passe med sykluslengden i modellen) og uke 48. For pasienter i BSC-armen er det modellert respons i uke 12 og uke 24. Fordeling av pasientene i de ulike SALT-skår kategoriene er definert fra effektdataene frem til uke 48/uke 24 og ikke knyttet til tidligere helsetilstand. I modellen vil pasienter avslutte ritlecitinib behandlingen i uke 24 hvis de har en forverring av SALT skår. Ved uke 48 vil alle pasienter som ikke oppnår en SALT \leq 20 avslutte behandlingen.

Det er i modellen mulig å velge mellom to analyser av effektdata, basert på stoppkriteriet for å avslutte ritlecitinib behandling. Det er mulig å velge «Final Only» og «Interim + Final» for ritlecitinib behandling. «Final Only» valget innebærer at pasientene avsluttet ritlecitinib behandlingen hvis de ikke oppnådde SALT \leq 20 ved uke 48. «Interim + Final» valget innebærer at pasientene kunne avslutte ritlecitinib behandlingen hvis de fikk en forverring i SALT skår fra baseline til uke 24. Tabell 11 og Tabell 12 viser effektresultatene i modellen.

Tabell 11: Effektresultater med stoppkriteriet "Final Only" (Kilde: HØ-modell, Pfizer)

SALT Health S	Ritlecitinib 50 mg			
	Week 12	Week 24	Week 34	Week 48
SALT ≤ 10	5,6%	13,7%	23,4%	31,2%
SALT 11-20	0,8%	9,7%	10,5%	12,0%
SALT 21-49	10,3%	19,4%	19,4%	16,0%
SALT 50-100	83,3%	57,3%	46,8%	40,8%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabell 12: Effektresultater med stoppkriteriet "Interim + Final" (Kilde: HØ-modell, Pfizer)

SALT Health State	Ritlecitinib 50 mg			
	Week 12	Week 24	Week 34	Week 48
SALT ≤ 10	5,56 %	13,71 %	24,89 %	33,17 %
SALT 11-20	0,79 %	9,68 %	11,16 %	12,76 %
SALT 21-49	10,32 %	19,35 %	18,88 %	13,61 %
SALT 50-100	83,33 %	57,26 %	38,62 %	34,02 %
Total	100,00 %	100,00 %	93,55 %	93,55 %
No treatment		0,00 %	6,45 %	6,45 %
Grand total		100,00 %	100,00 %	100,00 %

Det er «Interim + Final» som er valgt i Pfizer sin grunnanalyse, og det begrunnes med at 24 uker er tilstrekkelig tid til å avgjøre om en pasient opplever forverring av sykdommen. I den første modellen DMP mottok fra Pfizer var savnede respondenter (5 stk.) kategorisert med en forverring av SALT skår. I oppdatert modell vi mottok fra Pfizer var disse respondentene endret til stabil/forbedring i SALT skår. Denne endringen førte til at effektdataene i modellen ble bedre for SALT ≤ 20 i uke 48. Begrunnelsen fra Pfizer om endring av kategorisering av savnede respondenter var at en slik kategorisering er mer realistisk enn en forverring. Det er modellering av effektdata i uke 36 og 48 som blir ulik basert på hvilket stoppkriterium som velges. Ved å velge «Interim + Final» er det i uke 36 beregnet at 6,45 % ikke lenger får ritlecitinib behandling basert på hvor mange pasienter som opplevde en forverring i SALT skår i uke 24. Andelen i SALT kategoriene er multiplisert med 93,5 %, som er de pasientene som er stabile eller har en forbedring i SALT skår, og det er estimert at 45,9 % oppnådde SALT ≤ 20 i uke 48. Ved å velge «Final Only» er det andeler som er målt direkte i studien som er definert med respons, 43,2 % som oppnådde SALT ≤ 20 i uke 48.

Bevegelse mellom SALT kategorier

Hvis pasienten avslutter behandlingen med ritlecitinib på grunn av en forverring i SALT skår, og går over til ingen behandling, er det antatt at pasienten har en gradvis forverring i SALT skår. Det er antatt at pasienter i BSC-armen ikke beveger seg til andre helsetilstander etter uke 24 hvis de ikke dør, og de vil enten være i SALT ≥ 50 eller SALT ≤ 10 (gjelder 1,54 % som hadde respons i BSC-armen).

Spontan remisjon

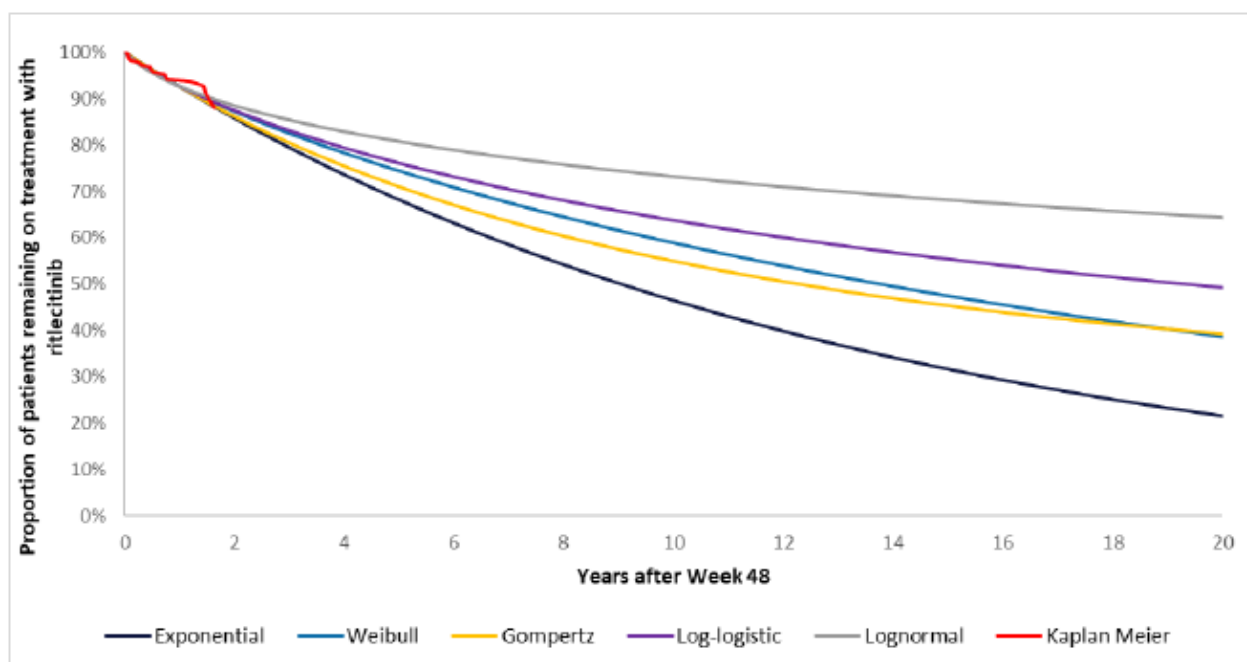
Det er antatt at pasienter i ritlecitinib-armen kan oppleve spontan remisjon etter at de har avsluttet behandling med ritlecitinib. Andelen som opplever en spontan remisjon er satt til 1,54 % som er lik andelen pasienter som oppnådde SALT ≤ 10 ved uke 24 i BSC-armen. De pasientene som opplever en spontan remisjon, beveger seg direkte til BSC SALT ≤ 10 . I BSC-armen er det antatt at like mange vil få og miste den spontane remisjonen, og det er ikke inkludert spontan remisjon i modellen for BSC-armen.

Framskrivning av effekt

Etter 48 uker (12 måneder) er det modellert effekt over tid i ritlecitinib-armen basert på data fra ALLEGRO LT fra «modified de novo cohort» (MDN) og roll-over pasienter fra ALLEGRO 2b/3 fra alle behandlingsgrupper unntatt gruppen som fikk 10 mg ritlecitinib. Det er i modellen bare inkludert pasienter som ved uke 48 oppnådde SALT ≤ 20 , og videre sett hvordan disse respondentene har beveget seg mellom de ulike SALT kategoriene.

Det er ikke klart for DMP hvordan manglende data fra ALLEGRO LT har blitt behandlet ved kategorisering i SALT kategoriene. Det er målt hvor mange respondenter som er i SALT kategoriene SALT 11-20 og SALT ≤ 10 , og om de holder seg i samme SALT kategori eller vil forflytte seg til en annen SALT kategori ved neste syklus. Det er målt forflytting mellom 12 til 15 måneder, 15 til 18 måneder, 18 til 21 måneder og 21 til 24 måneder. Matrisene i modellen viser at andelen med SALT ≤ 10 holder seg ganske stabil med over 90 % som opprettholder responsen i de fire syklusene. For SALT 11-20 er ikke andelen like stabil, men 80 % opprettholder responsen eller får en forbedring til SALT ≤ 10 i løpet av de fire syklusene. Etter 24 måneder er det antatt at pasientene er stabile og ikke beveger seg til andre SALT kategorier, med mindre de avslutter ritlecitinib behandlingen.

Etter uke 48 er det modellert at en andel avslutter ritlecitinib behandlingen basert på KM-data og framskrivning med en eksponentiell kurve, og at de som avslutter behandlingen også mister effekt. Andelen som får behandling med ritlecitinib er lik andelen som har effekt av ritlecitinib. I Figur 3 vises de parametriske kurvene for avslutning av ritlecitinib behandling, og Pfizer har vurdert at den eksponentielle funksjonen passer best til de observerte dataene. Det er ikke antatt avtagende effekt (waning) over tid, siden det fra ALLEGRO-LT er vist et platå for effekten og at den er stabil.



Figur 3: Avslutning av behandling, parametrisk distribusjon tilpasset ALLEGRO LT data

Tabell 13: AIC og BIC statistikk for parametrisk framskrivning (Kilde: Pfizer)

Distribution	AIC	BIC
Exponential	152.00	155.79
Weibull	153.21	160.79
Gompertz	153.99	161.57
Log-logistic	153.34	160.92
Lognormal	153.66	161.24
Generalised Gamma	95.44	106.81

Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

DMPs vurdering

SALT-skår

De medisinske fageksperter som DMP har konsultert bekrefter at SALT skår ≤ 20 er et egnet endepunkt til å definere om pasienter har oppnådd klinisk meningsfull respons på behandling med ritlecitinib av alvorlig AA.

Tolkning av langtidsdata kan være utfordrende da det er ulike inklusjonskriterier i ALLEGRO 2b/3 og ALLEGRO LT. I ALLEGRO LT ble det inkludert pasienter med SALT ≥ 25 i motsetning til i ALLEGRO 2b/3 hvor det ble inkludert pasienter med SALT ≥ 50 . I ALLEGRO LT var det også færre pasienter som hadde AT eller AU enn i ALLEGRO 2b/3; 34,5 % av pasientene hadde AT eller AU i ALLEGRO LT i motsetning til ca. 50 % i ALLEGRO 2b/3. Siden effektdataene i den helseøkonomiske modellen er basert på «modified de novo cohort» fra ALLEGRO LT vil ikke ulik inklusjonskriteriet påvirke effektdataene.

SALT kategorier

Det er inndelt i SALT kategorier for å fange opp delvis respons av ritlecitinib før uke 48 og ulik livskvalitet mellom SALT kategoriene. DMP mener en slik modellering er unødvendig komplisert og ikke nødvendig for å fange opp effekten av ritlecitinib ved $SALT \leq 20$. Inndeling i de ulike SALT kategoriene påvirker analysen i liten grad når livskvalitetsvektene endres, se kapittel 0. DMP legger til grunn det samme som Pfizer.

DMPs konklusjon om valg av utfallsmål og kategorier

DMP legger til grunn at endepunktet, $SALT \leq 20$, benyttes som definisjon på respons av ritlecitinib i den innsendte modellen. DMP legger til grunn SALT kategoriene slik Pfizer har definert dem i den innsendte modellen

Pasienter med respons av ritlecitinib ved uke 48 og stoppkriteriet

Det er i modellen valgt stoppkriteriet «Interim + Final», og dermed er de pasientene som hadde en forverring av SALT skår ved uke 24 definert som «No treatment». Det er bare de pasientene som har stabil SALT skår eller som har en forbedring i SALT skår som inkluderes i fordeling av andeler i SALT kategoriene i uke 36 og uke 48. Det at Pfizer har valgt å kategorisere savnede respondenter ulikt i to versjoner av den helseøkonomiske modellen DMP har fått levert, gjør det vanskelig å stole på resultatene i modellen. Dette vil imidlertid ikke påvirke modelleringen av effekt når stoppkriteriet endres til «Final only». DMP mener stoppkriteriet «Interim + Final» overestimerer effekten av ritlecitinib ved at det blir modellert en høyere andel pasienter som oppnår $SALT \leq 20$ (45,9 %) ved uke 48 enn det som er observert i ALLEGRO 2b/3 (43,2 %). DMP endrer stoppkriteriet til «Final only» og det øker IKER noe.

Bevegelse mellom SALT kategorier

Når en pasient avslutter behandlingen med ritlecitinib på grunn av en forverring av SALT skår mener DMP det blir riktig å modellere at pasienten har en forverring i SALT skår med en gang, og ikke en gradvis forflytting i SALT kategoriene slik Pfizer har modellert. En gradvis forflytting påvirker analysen i liten grad, og DMP legger til grunn modelleringen slik den er gjort av Pfizer.

Spontan remisjon

Pfizer har antatt at pasienter kan oppleve spontan remisjon etter at de har avsluttet behandling med ritlecitinib. DMP mener at de pasientene som har en spontan remisjon allerede er inkludert i andelen som opplever respons av ritlecitinib og inkluderer ikke spontan remisjon i modellen. Dette øker IKER en del.

Framskrivning av effekt

Det var utfordrende for DMP å vurdere hvilke av ALLEGRO LT pasientene som ble inkludert i den helseøkonomiske modellen. Etter flere forespørsler til Pfizer forklarer de at data fra «modified de novo cohort» fra ALLEGRO LT er det som er inkludert i modellen i tillegg til roll-over pasienter med respons ($SALT \leq 20$) fra ALLEGRO 2b/3 (unntatt 10 mg). Dette var ikke beskrevet i den innsendte dokumentasjonen og det er heller ikke beskrevet hvordan manglende data fra de ulike behandlingsgruppene er håndtert i effektdataene. Dette gjør det vanskelig for DMP å stole på dataene som inngår i modellen.

Matrisefordelingen i modellen viser at en del pasienter opprettholder responsen, men det er noe variasjon i løpet av syklusene. En antagelse om at alle pasienter etter 24 måneder er stabile i SALT kategorien fra sist syklus støttes ikke av ALLEGRO LT dataene, siden det er observert noe variasjon mellom 12 måneder og 24 måneder. I modellen er det mulig å velge et gjennomsnitt av alle fordelingene mellom SALT kategoriene fra 12 til 24 måneder, eller at det er den siste fordelingen mellom SALT kategoriene fra 21 til 24 måneder som skal inkluderes i resten av modellens tidshorisont. Dataene for langtidseffekt av

ritlecitinib for om pasientene vil opprettholde responsen på lang sikt er usikker. Hovedformålet med behandlingen av AA er å forbedre livskvaliteten. I et scenario antar DMP at pasientene lærer seg å leve med AA over tid og at livskvaliteten vil nærme seg normalbefolkningen, se kapittel 3.6.3 og 4.1.2. Livskvaliteten vil derfor bli påvirket av hvor lenge man har levd med AA og ikke bare SALT kategori. Derfor endrer ikke DMP Pfizer sin modellering av fordeling mellom SALT kategorier på lang sikt, og legger til grunn at pasientene er stabile og ikke beveger seg til andre SALT kategorier etter 24 måneder utenom de pasientene som avslutter ritlecitinib behandlingen. DMP belyser i scenarioanalyser hvordan IKER påvirkes av at respons er basert på et gjennomsnitt av alle fordelingene mellom SALT kategoriene fra 12 til 24 måneder, og at respons er basert på den siste fordelingen mellom SALT kategoriene fra 21 til 24 måneder.

De parametriske kurvene for avslutning av ritlecitinib behandling i modellen har lite å si for analysen. DMP legger til grunn slik det er modellert av Pfizer.

DMPs konklusjon om framskrivning av effekt
<ul style="list-style-type: none">• Endrer stoppkriteriet fra «Interim + Final», til «Final only»• Inkluderer ikke spontan remisjon for ritlecitinib

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

De hyppigst rapporterte bivirkningene er diaré (9,2 %), akne (6,2 %), infeksjoner i øvre luftveier (6,2 %), urtikaria (4,6 %), utslett (3,8 %), follikulitt (3,1 %) og svimmelhet (2,3 %) (5).

Det var rundt 85 % i ritlecitinib-armen som opplevde uønskede hendelser ved oppfølging i uke 48, og noen færre i placebo-armen ved oppfølging i uke 24 (70 %). Det var ca. 45 % som opplevde uønskede hendelser som måtte behandles i ritlecitinib-armen (uke 48), og ca. en av tre i placebo-armen (uke 24).

Alvorlig uønskede hendelser ble observert hos en liten andel i begge behandlingsarmer. Det ble ikke observert noen dødsfall i placebo-armen, men tre dødsfall i ritlecitinib-armen. De tre dødsfallene var ikke relatert til behandlingen (9).

Alvorlige infeksjoner

Alvorlige infeksjoner er rapportert hos pasienter som får ritlecitinib. De hyppigste alvorlige infeksjonene har vært appendisitt, covid-19-infeksjoner (inkludert pneumoni) og sepsis. Behandling med ritlecitinib skal ikke startes opp hos pasienter med en aktiv, alvorlig infeksjon (5).

Pasienter bør overvåkes nøye med hensyn til utvikling av tegn og symptomer på infeksjon under og etter behandling med ritlecitinib. Behandlingen skal avbrytes hvis en pasient utvikler en alvorlig eller opportunistisk infeksjon (5).

Malignitet (inkludert ikke-melanom hudkreft)

Maligniteter, inkludert ikke-melanom hudkreft (non-melanoma skin cancer; NMSC), er rapportert hos pasienter som får ritlecitinib (5).

Det er ikke kjent om selektiv JAK3-hemming kan være forbundet med bivirkninger av hemming av januskinase (JAK) som hovedsakelig involverer JAK1 og JAK2. I en stor randomisert, aktiv-kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) hos revmatoid artritt (RA)-pasienter som er 50 år og eldre, med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere frekvens av maligniteter, særlig lungekreft, lymfom og NMSC, med tofacitinib sammenlignet med tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere (5).

Det foreligger begrensede kliniske data for å vurdere potensiell sammenheng mellom eksponering for ritlecitinib og utvikling av maligniteter. Langsiktige sikkerhetsevalueringer pågår. Risiko og nytte med ritlecitinib-behandling bør vurderes før oppstart av behandling eller før behandlingen fortsetter, hos pasienter med annen kjent malignitet enn en vellykket behandlet NMSC eller livmorhalskreft. Regelmessige hudundersøkelser anbefales hos pasienter som har økt risiko for hudkreft (5).

Alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE).

Hendelser med venøs og arteriell tromboembolisme, inkludert alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), er rapportert hos pasienter som får ritlecitinib (5).

Det er ikke kjent om selektiv JAK3-hemming kan være forbundet med bivirkninger av JAK-hemming som hovedsakelig involverer JAK1 og JAK2. I en stor randomisert, aktiv-kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) hos RA-pasienter som er 50 år og eldre, med minst én ekstra kardiovaskulær

risikofaktor, ble det observert en høyere frekvens av MACE, definert som kardiovaskulær død, ikke-dødelig myokardinfarkt og ikke-dødelig hjerneslag, og en doseavhengig høyere frekvens av venøs tromboembolisme, inkludert DVT og lungeemboli, med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (5).

Langtids sikkerhetsevalueringer av ritlecitinib pågår. Ritlecitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme. Hos pasienter der det foreligger mistanke om en tromboembolisk hendelse, anbefales seponering av ritlecitinib og umiddelbar ny evaluering. Risiko og nytte ved behandling med ritlecitinib bør vurderes før behandling igangsettes (5).

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra ALLEGRO 2b/3 som ble observert hos $\geq 5\%$ av pasientene ved de ulike ritlecitinib doseringene. Tallene som er levert fra Pfizer avviker noe fra det som står i EPAR. For å beregne andeler som har opplevd uønskede hendelser er det lagt inn observerte hendelser frem til uke 48 (ritlecitinib) eller uke 24 (BSC) og gjort det om til risiko for uønskede hendelser per syklus. Tallene i Tabell 14 under P(Cycle) er andeler som opplever de ulike bivirkningene per syklus.

Tabell 14: Uønskede hendelser som er inkludert i modellen, per syklus (Kilde: HØ-modell, Pfizer)

Ritlecitinib 50 mg				
Adverse Event		% with AE	Analysis Value	
			P(Cycle)	Source
Acne	✓	9,2%	2,4 %	Treatment-emergent adverse events occurring in $\geq 5\%$ of either ritlecitinib dose up to Week 48 from Table 14.3.1.2.3.2 from ritlecitinib CSR (Pfizer, data on file, 2022).
Diarrhoea	✓	9,2%	2,4 %	
Folliculitis	✓	6,2%	1,6 %	
Headache	✓	12,3%	3,2 %	
Nasopharyngitis	✓	13,8%	3,6 %	
Rash	✓	5,4%	1,4 %	
Upper respiratory tract infection	✓	8,5%	2,2 %	
Urticaria	✓	5,4%	1,4 %	
BSC				
Relative likelihood of adverse events with placebo relative to ritlecitinib 50 mg at 24 weeks:				
Adverse Event	Analysis Value		P(Cycle)	
	Annual Rate			
Acne	8,1 %		1,8%	
Diarrhoea	8,1 %		1,8%	
Folliculitis	5,3 %		1,2%	
Headache	10,9 %		2,5%	
Nasopharyngitis	12,4 %		2,8%	
Rash	4,6 %		1,1%	
Upper respiratory tract infection	7,4 %		1,7%	
Urticaria	4,6 %		1,1%	

Uønskede hendelser er inkludert for å reflektere økte kostnader som følge av bivirkningene, se kapittel 3.7.4. Pfizer har også inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3.

DMPs vurdering

EMA har gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse vurdert at sikkerhetsprofilen til ritlecitinib er akseptabel sett opp mot forventet nytte.

I en stor randomisert, aktiv-kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) hos RA-pasienter som er 50 år og eldre, med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere frekvens av malignitet, alvorlige kardiovaskulære hendelser, venøs tromboembolisme og dødelighet (19).

De medisinske fagekspertene som DMP har konsultert mener det er viktig å merke seg at pasientpopulasjonen i tofacitinib studien ikke er sammenlignbar med pasientpopulasjonen med AA som vil få behandling med ritlecitinib og at resultatene derfor ikke nødvendigvis er direkte overførbare.

De medisinske fagekspertene mener det blir viktig å vurdere hver pasients individuelle risikofaktorer og behov før man tar beslutning om behandling av alvorlig AA med ritlecitinib.

EMA har utarbeidet anbefalinger for bruk av JAK-hemmere (abrocitinib, filgotinib, baricitinib, upadacitinib, tofacitinib) som benyttes i behandling av flere inflammatoriske sykdommer som leddgikt og hudsykdommer som atopisk eksem (20). Ifølge disse anbefalingene anses økt forekomst av kreft, kardiovaskulære hendelser, infeksjoner, venøs tromboembolisme (VTE) og død som klasseeffekter. Det angis at anbefalingene derfor er relevante for all bruk av JAK-hemmere ved inflammatoriske og dermatologiske sykdommer. Det anbefales at for følgende grupper bør JAK-hemmere kun brukes hvis det ikke er andre egnede behandlingsalternativer:

- Pasienter som er 65 år eller eldre
- Røykere eller tidligere langtidsrøykere
- Pasienter som har andre kardiovaskulære risikofaktorer
- Pasienter med risikofaktorer for å utvikle kreft.

For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

DMP mener det er relevante bivirkninger som er inkludert i analysen. DMP har undersøkt andre fordelinger av bivirkninger i modellen, men det påvirker analysen i liten grad.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP godtar modellering av uønskede hendelser.

3.6.3 Livskvalitet

Ved mottak av dokumentasjonspakken i juli 2023 ba DMP Pfizer om å oversende EQ-5D-5L-data fra ALLEGRO-studiene konvertert til EQ-5D-3L, og inkludere disse dataene i den helseøkonomiske modellen. Pfizer ville ikke levere dette. Etter gjentatte forespørsler fra DMP høsten 2023 og våren 2024 fikk DMP oversendt en tabell med ulike kilder til livskvalitetsdata inndelt i SALT kategorier tilpasset den helseøkonomiske modellen. Tabellen ble oversendt 18-03-2024 etter at DMP henviste til en tabell som var publisert av [NICE i februar 2024](#) (med EQ-5D-3L data fra ALLEGRO 2b/3 og EQ-5D-3L data fra ALLEGRO LT). Det fremkommer av korrespondansen med Pfizer at de hadde oppfattet hvilke data DMP ønsket tilgjengeliggjort, men at de valgte å holde disse tilbake. DMP er svært kritiske til at Pfizer ikke oversender data som DMP etterspør og vet er tilgjengelig. Dette svekker tilliten, trenerer saksbehandlingen og medfører unødig ressursbruk.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ifølge innsendt dokumentasjon fra Pfizer ble helserelatert livskvalitet (HRQoL) målt i ALLEGRO 2b/3 studien med de generiske instrumentene EQ-5D-5L, EQ VAS, SF-36 og HADS, og det sykdomsspesifikke instrumentet AAPPO (Alopecia areata patient priority outcomes) utviklet og validert av Pfizer. Ingen av disse endepunktene er nevnt som primære eller sekundære endepunkter i ALLEGRO 2b/3 publikasjonen og det er kun AAPPO som nevnes og vurderes i forbindelse med søknad om markedsføringstillatelse i EU. AAPPO står oppført som sekundært endepunkt, og HADS som «other pre-specified» endepunkt på clinicaltrials.gov (21).

Pfizer mener at ingen av livskvalitetsinstrumentene fra ALLEGRO 2b/3 fanger opp endringer i livskvalitet som er spesifikke og relevante for AA-populasjonen. Pfizer har derfor brukt eksterne livskvalitetsdata i modellen, basert på en vignettstudie med «time trade off» (TTO) som Pfizer selv har gjennomført. Pfizer har gjort en vurdering av hvor godt instrumentene fanger opp en endring i livskvalitet for pasienter med alvorlig AA.

Livskvalitet målt i ALLEGRO 2b/3 studien og andre kilder til livskvalitet

Pfizer trekker frem at AA ikke alltid er lineært korrelert med sykdommens alvorlighet, og at påvirkning på livskvaliteten er observert for alle grader av hårtap. I ALLEGRO 2b/3 studien er det ikke funnet noen stor endring i livskvalitet fra baseline (tilnærmet lik livskvalitet som i normalbefolkningen) til uke 48, og Pfizer argumenterer for at ingen av livskvalitetsinstrumentene er egnet til bruk i den helseøkonomiske modellen. Under følger en beskrivelse av livskvalitetsdata som er innhentet i ALLEGRO 2b/3 studien og andre kilder til livskvalitet.

EQ-5D-5L, EQ-5D-3L og andre kilder til livskvalitet

Gjennomsnittlig baseline livskvalitet fra ALLEGRO 2b/3 og ALLEGRO LT er [REDACTED] med UK tariffer. NICE publiserte i slutten av februar 2024 en tabell med oversikt over ulike kilder til livskvalitet som Pfizer hadde levert til dem, se Tabell 15. Livskvaliteten fra ALLEGRO 2b/3 og ALLEGRO LT var konvertert fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L. EQ-5D dataene fra ALLEGRO 2b/3 og ALLEGRO LT representerer pasienter som har hatt AA i lengre tid, og representerer ikke nødvendigvis pasienter som i norsk klinisk praksis trolig vil få behandling allerede etter 6-12 måneder. DMP har ikke informasjon om hvordan Pfizer har beregnet EQ-5D dataene fra ALLEGRO 2b/3 og ALLEGRO LT.

Tabell 15: Livskvalitet fra ulike kilder som NICE har mottatt fra Pfizer (Kilde: Pfizer)

Livskvalitet	Vignettes valued by General population	Vigenettes valued by patients with AA	Bewley et al. (abstract)	Vano Galvan et al.	ALLEGRO 2b/3 trial at week 48*	ALLEGRO LT data at 24 months**
Salt 50-100	■	■	0.78	0.77	■	■
SALT 21-49	■	■	0.85	0.85	■	■
SALT 11-20	■	■	0.90	0.89	■	■
SALT 0-10	■	■	0.90	0.89	■	■

*Utility weights: UK. Derived from EQ-5D-5L responses, mapped to 3L using NICE DSU preferred algorithm
**Longitudinal Analysis of EQ 5D 5L Index Value (mapped to 3L) up to Month 24

SF-36

SF-36 er et spørreskjema med 36 spørsmål som omhandler hvordan pasientene oppfatter sin helse. Spørsmålene er fordelt på fire dimensjoner for psykisk helse og fire dimensjoner for mental helse. Det ble observert liten forskjell mellom baseline, uke 24, uke 48 og mellom ritlecitinib- og placebo-armen.

AAPPO

AAPPO et spørreskjema utviklet av Pfizer for å vurdere AA-relaterte symptomer og deres innvirkning på pasienter. Alopecia Areata patient priority outcomes (AAPPO) måler dimensjonen hårtap (fire spørsmål), emosjonelle symptomer (fire spørsmål) og aktivitetsbegrensninger (tre spørsmål) på en fem-punktskala. Resultatene viste tegn til forbedring, spesielt mellom de som hadde respons og de som ikke hadde respons for dimensjonen emosjonelle symptomer og aktivitetsbegrensninger. Det er ikke mulig å konvertere AAPPO til EQ-5D.

EQ VAS

EQ VAS ber pasienter om å gi en skår på sin overordnede helse, fra 0 (verst tenkelig helse) til 100 (best tenkelig helse). Baseline EQ VAS var høy, mellom 85 og 90 for de to behandlingsarmene. Det var noe endring fra baseline i EQ VAS ved uke 24 (signifikant) og uke 48 (ikke signifikant) for de pasientene som oppnådde SALT ≤ 20, men endringene var små.

HADS

HADS er et spørreskjema med syv spørsmål relatert til depresjon og syv spørsmål relatert til angst. Skalaen på spørsmålene går fra 0 til 3 poeng og gir en skår på opptil 21 poeng på depresjon og 21 poeng på angst. Hvis en voksen pasient skårer over 7 på enten depresjon eller angst indikerer det hhv. depresjon eller angst. Fra ALLEGRO 2b/3 studien viste HADS skåren for både depresjon og angst små forskjeller mellom baseline, uke 24 og uke 48 for begge armer. Det var svært få i ALLEGRO 2b/3 som i baseline hadde en skår på over 7 for enten depresjon eller angst, og HADS-data er dermed ikke egnet til å si noe om hvordan depresjon og angst varierer basert på effektdata.

Utfordringer med måling og verdsetting av helsegevinst

Det er ikke funnet signifikant endring i EQ-5D-5L og SF-36 mellom ritlecitinib og placebo fra baseline til uke 24. Pfizer argumenterer for at EQ-5D-5L og SF-36 er generiske instrument som ikke dekker alle domene som er relevante for pasienter med AA og at det derfor ikke er målt noen helsegevinst for de pasientene som opplever respons av ritlecitinib. EQ-5D-5L og SF-36 er ikke sensitiv for små endringer i livskvalitet for AA pasienter, men gir et overordnet bilde på pasientens generelle helserelaterte livskvalitet. AAPPO er et spesifikt livskvalitetsinstrument og mer sensitiv til små endringer i livskvalitet for AA pasienter, men resultatene fra ALLEGRO 2b/3 studien viser resultater som spriker. Pfizer argumenterer videre med at det er en «takeffekt», at livskvaliteten i baseline er så høy at det ikke er mulig å måle en bedring ved uke 48. Det er også antatt en adaptasjonseffekt siden pasientene i gjennomsnitt har hatt sykdommen i lang tid og dermed har lært seg å leve med sykdommen. Til slutt peker Pfizer på at ALLEGRO 2b/3 studiedesignet kan ha ekskludert de pasientene med størst påvirkning på livskvalitet siden pasienter med store psykiske lidelser ble ekskludert fra studien.

Vignettstudie

En vignettstudie ble utviklet i UK basert på retningslinjer fra NICE, for å fange opp aspekter for pasienter sin livskvalitet med sykdommen AA. Livskvalitet verdsettes ved hjelp av TTO (time trade off) metoden, hvor man tallfester hvor mange leveår man er villig til å ofre for å oppleve perfekt helse i resterende leveår. Vignettstudien ble gjennomført i 3 deler. I den første delen ble nøkkeldimensjonene, inndelt SALT skår, for livskvaliteten for pasienter med AA sykdommen beskrevet, basert på intervjuer med voksne og ungdom med AA samt pårørende. Det ble også beskrevet livskvalitet for pasienter med AA basert på litteratursøk og gjort en retrospektiv analyse av data fra AAPPO, SF-36 og HADS fra ALLEGRO 2b/3. I del to ble det gjennomført intervjuer av voksne og ungdom med AA, pårørende og helsepersonell for å få tilbakemelding på de foreslåtte vignettene. I del tre ble vignettene vurdert av et representativt utvalg i UK ved hjelp av TTO-metoden (N=120). Livskvaliteten ble estimert for pasient og pårørende inndelt i de ulike vignettene.

Litteratursøk

Pfizer hadde gjennomført et litteratursøk i 2021. Pfizer fant ingen studier med livskvalitetsverdier som var egnet til bruk i denne metodevurderingen. NICE ba om oppdatert litteratursøk og mottok det for april 2022. Det var ikke inkludert noe nytt siden 2021. NICE kritiserte at Pfizer ikke inkluderte studiene Vañó-Galván et al. eller Edson-Heredia et al. som begge ble publisert i 2022, og NICE kunne dermed ikke utelukke at noen relevante studier manglet i litteratursøket.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte helseøkonomiske modellen er det livskvalitetsvektorer (nyttevektorer) estimert i vignettstudien som er benyttet.

Livskvalitet i modellen, inndelt i SALT kategorier

Modellen har fire stadier hvor det er benyttet ulike livskvaliteter. Under følger en beskrivelse av livskvaliteten som ligger til grunn i Pfizer sin grunnanalyse, se også Tabell 16, livskvalitet i SALT kategoriene er uavhengig av behandlingen.

1. Livskvalitetsvektorer knyttet til helsetilstanden SALT ≥ 50 i modellen. Alle pasienter starter i denne helsetilstanden og er baseline livskvalitet i modellen.
2. Livskvalitetsvektorer knyttet til helsetilstanden SALT 21-49 i modellen
3. Livskvalitetsvektorer knyttet til helsetilstanden SALT 11-20 i modellen
4. Livskvalitetsvektorer knyttet til helsetilstanden SALT ≤ 10 i modellen

Tabell 16: Livskvalitet brukt i den innsendte helseøkonomiske modellen, basert på vignettstudie (Kilde: Pfizer)

Livskvalitet inndelt i SALT kategori	Begge armer
SALT \geq 50	■
SALT 21-49	■
SALT 11-20	■
SALT \leq 10	■

Livskvalitet for pårørende

Det er i modellen inkludert et nyttetap for pårørende for alle pasienter med SALT \geq 50, både for pårørende til barn og pårørende til voksne. Det er i vignettstudien målt et nyttetap på ■ (N=57). Nyttetapet er trukket fra alle pasientene (både barn og voksne) med SALT \geq 50 i hele modellens tidshorisont.

Nyttetap ved bivirkninger

Det er i modellen inkludert nyttetap ved bivirkninger hentet fra andre publiserte studier og metodevurderinger. En oversikt over nyttetapene som er inkludert i denne metodevurderingen er oppsummert i Tabell 17. Det totale nyttetapet av bivirkningene per syklus er andelen som opplever bivirkninger per syklus ganget med nyttetapet, og er -0,0024 i ritlecitinib-armen og -0,0018 i BSC-armen.

Tabell 17: Nyttetap ved bivirkninger (Kilde: HØ-modell, Pfizer)

Bivirkning	Gjennomsnitt	Kilde
Acne	-0,07	Assumed same as severe redness - Stein et al. (2018)
Diarrhoea	-0,04	Other disorders of stomach - Sullivan et al. (2004)
Folliculitis	-0,07	Assumed same as severe redness - Stein et al. (2018)
Headache	-0,03	Headache, including migraine - Sullivan et al. (2004)
Nasopharyngitis	-0,01	Ear and sense organ disorder - Sullivan et al. (2004)
Rash	-0,03	TA403 NICE (2016)
Upper respiratory tract infection	-0,07	Worbes-Cerezo et al. (2019)
Urticaria	-0,07	Assumed same as severe redness - Stein et al. (2018). SmPC (2022)

Aldersjustering

Livskvalitetsvektene ble ikke justert for alder i modellen.

DMPs vurdering

Hovedformålet med behandlingen av AA er å forbedre livskvalitet til pasienten, da sykdommen i seg selv ikke fører til redusert livslengde eller stort fysisk ubehag. En utfordring ved metodevurderingen er at det er målt lite livskvalitetsgevinst i ALLEGRO 2b/3 studien, også blant pasienter med god gjenvekst av hår. Effekten av behandlingen med ritlecitinib måles ved SALT skår, som ikke nødvendigvis korrelerer godt med livskvalitet. Estimater for nyttgevinst vil være svært usikkert, og påvirker analysen av ritlecitinib i stor grad.

Pasientene som er inkludert i ALLEGRO 2b/3 har god (tilnærmet normal) livskvalitet, og det at det dermed ikke er mulig å måle en bedring i livskvalitet, betyr ikke i seg selv at måleinstrumentene er uegnet for å måle den generelle livskvaliteten i pasientpopulasjonen. Pfizer har valgt å innhente livskvalitet basert på en vignettstudie med TTO. DMP vurderer at vignettstudien om livskvalitet for AA pasienter med inndeling av livskvalitet basert på SALT kategorier ikke er egnet i denne metodevurderingen. Livskvalitet målt i vignettstudien kan være representativ for noen pasienter med alvorlig AA, men vi vurderer de estimerte nytteverdiene til å være for lave for gjennomsnittspasienten med alvorlig AA. Livskvalitet for SALT ≥ 50 er urealistisk lav og legges til grunn for hele tidshorisonten i modellen. EQ-5D og andre instrumenter for livskvalitet fra ALLEGRO 2b/3 peker på at antagelsen ikke holder. De medisinske fagekspertene bekrefter at SALT skår alene ikke alltid gir en god beskrivelse av livskvaliteten til pasienter med AA. De medisinske fagekspertene mener det ikke er en klar korrelasjon mellom SALT skår og livskvalitet. De medisinske fagekspertene antar at det ikke vil være betydelig ulik livskvalitet for pasienter som oppnår henholdsvis SALT ≤ 20 og SALT ≤ 10 .

De medisinske fagekspertene er enige om at det ikke finnes gode instrumenter for å fange opp endring i livskvalitet for pasienter med AA. De medisinske fagekspertene forteller at AA kan påvirke livet i stor grad, og da spesielt ha innvirkning på psykososial livskvalitet. Erfaringene rundt livskvalitet til nå er gitt at det ikke finnes gode behandlingsoalternativer, og at en del pasienter derfor har lært seg å leve med sykdommen. Når det nå finnes ny behandling av AA vil dette muligens kunne påvirke livskvaliteten negativt for de pasientene som gjerne vil prøve behandlingen, men som potensielt ikke får mulighet til dette.

I tillegg påvirkes livskvalitet av tap av øyevipper, øyenbryn og skjeggvekst, selv om dette ikke blir evaluert i SALT. De medisinske fagekspertene mener pasientene som oppnår en gjenvekst til SALT ≤ 20 vil oppleve en forbedring i livskvalitet og nærme seg normal livskvalitet.

Ifølge Alopeciaforeningen Norge er det mange som rapporterer at AA gir en negativ påvirkning på hverdagslivet og at sosial isolasjon regnes som et hovedproblem samt dårlig selvfølelse, stress, angst og depresjon. Mange unngår aktiviteter de ellers har hatt stor glede/nytte av og flere takker nei til sosiale arrangementer med jobb/familie/venner fordi det oppleves som ubehagelig å få mange blikk, kommentarer, spørsmål og medlidenhet dersom man ikke benytter parykk. Det å ha AA vil for mange kreve ekstra gode mestringsressurser fordi sykdommen kan være uforutsigbar og utløse tanker og følelser som er krevende å håndtere. Derfor er kunnskap om mestring av sorg og tap av stor betydning. Mange lærer med tiden å leve godt med sykdommen.

EQ-5D-3L fra ALLEGRO 2b/3 og ALLEGRO LT

Etter gjentatte forespørsler fra DMP har Pfizer oversendt livskvalitetsvekter fra ALLEGRO 2b/3 og ALLEGRO LT konvertert fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L inndelt i SALT kategoriene som brukes i den helseøkonomiske modellen. Resultatene fra ALLEGRO 2b/3 viser at livskvaliteten er høy i alle SALT

kategorier. SALT 11-20 skiller seg ut ved at livskvaliteten er lavere enn det som er målt i SALT 50 – 100, se Tabell 15. Dataene fra ALLEGRO 2b/3 viser dermed inkonsistente verdier, og DMP mener det er vanskelig å stole på verdiene fra ALLEGRO 2b/3. ALLEGRO LT dataene viser mer plausible livskvalitetsverdier, til tross for at det her også er inkonsekvente verdier for SALT \geq 50 og SALT 21-49, se Tabell 18.

Livskvalitetsdataene som er samlet inn i ALLEGRO LT representerer pasientene i studien som har hatt AA i lengre tid, men ikke nødvendigvis pasienter i norsk klinisk praksis som trolig vil få behandling allerede etter 6-12 måneder. ALLEGRO LT er en åpen studie hvor alle har fått ritlecitinib behandling, noe som kan påvirke livskvalitetsvektene. DMP har heller ikke informasjon om hvordan Pfizer har samlet inn eller beregnet livskvalitetsdataene. DMP vurderer likevel at livskvaliteten fra ALLEGRO LT representerer det beste tilgjengelige datagrunnlaget og legger dette til grunn i DMPs analyse som i størst grad bevarer den interne validiteten av studien (se Tabell 27). I tillegg diskuterer DMP hvordan livskvaliteten over tid kan utvikle seg fra sykdomsdebut til aksept og tilpasning av AA, og hvordan det påvirker IKER (se tabell Tabell 28).

Livskvalitetsvektene i innsendt dokumentasjon er høyere enn de verdiene som er beregnet for normalbefolkningen i Norge mellom 31-40 år (0,870) og DMP nedjusterer derfor livskvalitetsverdiene til normalbefolkningen ved multiplikativ metoden. Dette er for å sikre at det er konsistens mellom livskvalitetsvektene som brukes til å beregne IKER og absolutt prognosetap i denne metodevurderingen.

Tabell 18: Livskvalitetsvekter brukt i den helseøkonomiske modellen, i DMPs analyse basert på effektdataene fra ritlecitinib

Livskvalitet	ALLEGRO LT data at 24 months	ALLEGRO LT data at 24 months nedjustert til normalbefolkningen
Salt 50-100	██████	0,85
SALT 21-49	██████	0,85
SALT 11-20	██████	0,86
SALT 0-10	██████	0,87

Modellering av livskvalitet for AA pasienter over tid

DMP anerkjenner at livskvalitet målt ved EQ-5D kan være påvirket av høy livskvalitet målt ved baseline som følge av adaptasjon. En høy (normal) livskvalitet, vil da ikke øke ved gjenvekst av hår. Det er heller ikke mulig å tallfeste en eventuell livskvalitetsgevinst for pasienter med alvorlig angst og depresjon, da de ble ekskludert fra studien.

Alle pasientene i ALLEGRO 2b/3 hadde i gjennomsnitt hatt AA i flere år før de fikk behandling med ritlecitinib, se kapittel 3.3.4. Ifølge medisinske fagekspertene vil pasienter i norsk klinisk praksis trolig få behandling allerede etter 6-12 måneder. De medisinske fagekspertene antar at livskvaliteten trolig faller betraktelig ved debut av sykdommen, grunnet redsel for utvikling av utbredt hårtap, og at man har fått en sykdom med et uforutsigbart forløp. Over tid vil trolig en andel pasienter tilpasse seg situasjonen og livskvaliteten vil bedres og de kommer til et vendepunkt hvor de aksepterer sykdommen i større grad.

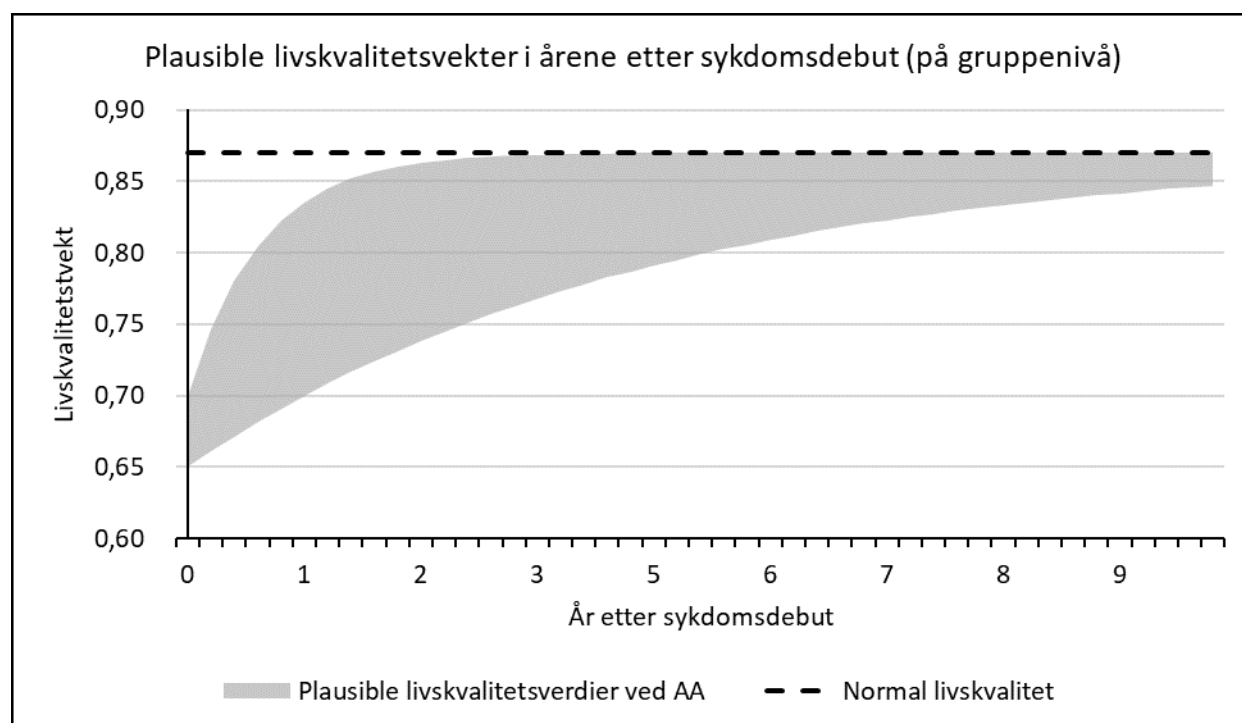
De medisinske fagekspertene mener det kan være rimelig å sammenligne livskvaliteten for AA pasienter med andre kroniske, tilbakevendende hudtilstander som psoriasis og atopisk dermatitt. Dette til tross for at pasienter med psoriasis og atopisk dermatitt ofte opplever kløe og søvnforstyrrelse som påvirker

livskvaliteten. Den ene medisinske fageksperten trekker også frem andre tilstander som gir endret utseende, men få/ingen symptomer, som for eksempel vitiligo.

DMP mener en tilnærming der livskvaliteten er lav i starten av sykdomsdebuten, men hvor pasienten over tid tilpasser seg og livskvaliteten øker til verdiene observert i ALLEGRO-LT (tilnærmet lik normalbefolkningen), kan være et realistisk forløp av hvordan livskvaliteten til en pasient med alvorlig AA kan utvikle seg. Pasientene i ALLEGRO 2b/3 hadde tilnærmet normal livskvalitet, og hadde i gjennomsnitt hatt AA sykdommen et sted mellom 9 år og 11,5 år, se kapittel 3.3.1. Dette kan indikere at innen ca. 10 år, vil de fleste pasienter med AA i stor grad ha tilpasset seg et liv med sykdommen.

En antagelse om adaptasjonseffekt for pasienter med AA over tid vil føre til at majoriteten av QALY gevinst av ritlecitinib vil oppnås i løpet av de første 10 årene etter sykdomsdebut. Størrelsen på QALY gevinsten vil avhenge av hvor dårlig livskvalitet pasienter med AA får ved sykdomsdebut og hvor fort pasienten tilpasser seg sykdommen. DMP har ikke data til å kvantifisere hvor rask en eventuell adaptasjon vil skje på gruppenivå, men mener at det grå området i Figur 4 kan representere et plausibelt spenn av verdier. En rask adaptasjon (øverste sjiktet i grå skravering) vil føre til en lavere nyttegevinst av gjenvekst av hår enn en tregere adaptasjon (nederste sjiktet i grå skravering).

Hvis pasienter med AA (SALT ≥ 50) ved sykdomsdebut har livskvalitet tilsvarende en pasient med atopisk dermatitt, kan livskvaliteten ligge et sted mellom 0,65 QALY og 0,7 QALY, se Figur 4. Hvor fort pasienten tilpasser seg et liv med sykdommen påvirker størrelsen på QALY gevinsten.



Figur 4: Plausible livskvalitetsvekter i årene etter sykdomsdebut

IKER er svært sensitiv til hvordan livskvalitet modelleres og hvilke verdier for livskvalitet som ligger til grunn i analysen, dette er videre beskrevet i scenarioanalyser i kapittel 4.1.3. Ved en modellering av lav livskvalitet ved sykdomsdebut og tilpassning over tid er det mulig å fange opp en QALY-gevinst som tar

hensyn til at livskvalitet for pasienter målt i ALLEGRO er høy/normal, samtidig som man fanger opp tap av livskvalitet ved AA, spesielt ved sykdomsdebut.

Livskvalitet for pårørende

DMP stoler ikke på resultatet av vignettstudien og inkluderer derfor ikke pårørende sin livskvalitet som er hentet fra vignettstudien. Dette øker IKER en del fra Pfizer sin grunnanalyse.

Aldersjustering

Aldersjustering i den helseøkonomiske modellen ble oppdatert av DMP slik at den er i tråd med de oppdaterte tallene fra Stavem et al. beskrevet i DMPs retningslinjer. Det har lite å si for IKER.

Bivirkninger

Nyttetapet tilknyttet bivirkninger og uønskede hendelse har lite å si for IKER. DMP legger til grunn det samme som Pfizer.

Livskvalitet vurdert av NICE

Det er i NICE sin vurdering trukket frem en artikkel av Vañó-Galván et al. (22) som har samlet inn livskvalitetsdata fra et europeisk Adelphi panel ved hjelp av ulike instrumenter som EQ-5D-5L, HADS og Skindex-16 AA. Både pasienter med AA og deres hudleger skulle klassifisere pasientens AA som mild, moderat eller alvorlig, og basert på denne inndelingen skulle pasientene svare på ulike instrumenter for å måle helserelatert livskvalitet. NICE trekker frem at klassifiseringen mild, moderat og alvorlig ikke passer inndelingen i den helseøkonomiske modellen og anser dette som en svakhet. De mener likevel at EQ-5D verdiene fra artikkelen kan inkluderes i den helseøkonomiske modellen som et alternativ til EQ-5D verdiene fra ALLEGRO studiene. DMP har ikke gjort en inngående vurdering av EQ-5D verdiene fra Vañó-Galván et al. Pasientene som inngikk i Adelphi panelet hadde i gjennomsnitt hatt AA i 2 til 3 år, noe som er kortere enn pasientene i ALLEGRO 2b/3. Livskvaliteten representerer pasienter som har hatt AA i kortere tid enn pasientene som inngår i effektdataene, men representerer pasienter som vil bli behandlet i norsk klinisk praksis. Det er ikke sikkert at livskvaliteten vil være konstant over tid på grunn av adaptasjon. DMP velger å vise en scenarioanalyse med livskvalitet som brukes av NICE, se kapittel 4.1.3.

Livskvalitet fra andre kilder

Det er for legemiddelet baricitinib (som har godkjent indikasjon til behandling av voksne med alvorlig AA) gjennomført studiene BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2. Det ble i disse studiene samlet inn livskvalitet med blant annet EQ-5D-5L og HADS. Resultatene fra BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2 viste høy livskvalitet ved baseline og liten nyttegevinst ved gjenvekst av hår. Livskvaliteten som ble målt i BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2 var i samme område som livskvaliteten som er målt i ALLEGRO 2b/3 og ALLEGRO LT.

DMPs konklusjon om helsenytte/helsetap

- DMP godtar ikke Pfizer sine livskvalitetsvekter og endrer verdiene for livskvalitet
- DMP inkluderer aldersjustering
- DMP justerer livskvalitet ned til nivå beregnet for normalbefolkningen
- DMP ekskluderer livskvalitet for pårørende

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

Kostnader som er brukt i den helseøkonomiske modellen er listet opp under:

- Legemiddelkostnader for intervensjon
- Oppfølgingskostnader
- Kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen
- Kostnader ved uønskede hendelser

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Pfizer sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale innkjøpspris (AIP), og ikke maksimal AUP uten mva., slik gjeldende retningslinjer krever. Tabell 19 under oppsummerer forutsetningene Pfizer har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av ritlecitinib.

Tabell 19. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AIP

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. syklus (NOK)	Relativ doseintensitet (RDI)	Kostnad pr. syklus* (NOK)
Ritlecitinib	30 stk tabletter	50 mg	10 863	30 417	97,4 %	29 626

* Når RDI er 97,4 %

Kostnaden for ritlecitinib er 362,1 NOK per dag, noe som tilsvarer 30 416 for tre måneder (én syklus, 362,1*84 dager). Pfizer har modellert at den relative doseintensiteten er 97,4 %, noe som gjør sykluskostnaden litt lavere enn ved full dose.

Det er ikke antatt noen legemiddelkostnader for BSC.

DMPs vurdering

Ritlecitinib tas som 50 mg kapsel én gang daglig, og kapslene skal ikke deles, knuses, eller tygges. DMP har oppdatert prisen på ritlecitinib til 11 109,44 per pakning, maksimal AUP uten mva., se Tabell 20. Dette øker IKER med ca. 9 000 NOK fra grunnanalysen til Pfizer. Hvis doser ikke tas vil det få liten betydning for kostnadene siden pasienter kjøper hele pakninger. DMP legger derfor til grunn relativ doseintensitet 100 %. Dette øker IKER med ca. 10 500 NOK.

Tabell 20. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. syklus* (NOK)	Relativ doseintensitet (RDI)
Ritlecitinib	30 stk tabletter	50 mg	11 109,44	31 106,4	100 %

* Når RDI er 100 %

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Pfizer, men endrer til følgende:

Maksimal AUP uten mva.

Relativ doseintensitet på 100 %

3.7.2 Oppfølgingskostnader**Innsendt dokumentasjon**

Ritlecitinib vil brukes som monoterapi og det er ikke inkludert noen andre legemiddelkostnader. Siden ritlecitinib tas oralt er det ikke antatt noen administrasjonskostnader.

Det er antatt kostnader ved oppfølging av ritlecitinib for full blodcellestatus (full blood count), lipidprofil (lipid panel) og leverprøver (liver panel). Det er ikke antatt noen ekstra kostnad for trikoskopi (undersøkelse av hud og hår i hodebunnen ved bruk av digitalt kamera) siden det er antatt at trikoskopi utføres som en del av rutinekontrollen. Kostnaden for blodprøver (701a*2) er hentet fra Normal Tariff for fastleger og legevakt 2023-2024 (23).

Tabell 21: Frekvens for tester, per syklus (12 uker) for oppfølging (Kilde: HØ-modell, Pfizer)

	Full blood count	Lipid panel	Liver panel
Ritlecitinib	1,00	1,00	1,00
BSC	0,00	0,00	0,00

Tabell 22: Kostnad for tester, per syklus (12 uker) for oppfølging (Kilde: HØ-modell, Pfizer)

Oppfølging	Enhetskostnad (NOK)
Full blood count	144
Lipid panel	144
Liver panel	144

Kostnaden for oppfølging i ritlecitinib-armen er 432 NOK per syklus og ingenting i BSC-armen.

DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene har gitt innspill på at pasientene som står på aktiv behandling med ritlecitinib må følges opp av hudlege hver 3.-4. måned i starten, og deretter hver 6. måned eller årlig så lenge de står på behandling og ved god toleranse. Kostnader ved oppfølging har liten påvirkning på IKER og DMP legger til grunn Pfizer sin modellering.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med oppfølging

DMP legger til grunn det samme som Pfizer

3.7.3 Kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen

Innsendt dokumentasjon

Det er antatt kostnader for oppfølging hos hudlege (1 485 NOK, DRG9090), parykk (5 885 NOK, (24) og tilpasning av parykk (1 000 NOK, antagelse) basert på SALT skår og behandling per syklus. For de som står på ritlecitinib behandling er det antatt noen flere besøk hos hudlege, men at behovet for parykk er mindre.

Tabell 23: Behandling og parykk for pasienter som får ritlecitinib og BSC, inndelt i SALT skår, per syklus (Kilde: Pfizer)

Helsestadiet	Wigs	Wig service for fitting/collection	Dermatologist outpatient visit
SALT ≥ 50, ritlecitinib	0,13	0,25	1,00
SALT 21-49, ritlecitinib	0,13	0,00	0,25
SALT 11-20, ritlecitinib	0,00	0,00	0,25
SALT ≤ 10 ritlecitinib	0,00	0,00	0,00
SALT ≥ 50, BSC	0,25	0,25	0,50
SALT 21-49, BSC	0,25	0,25	0,25
SALT 11-20, BSC	0,00	0,00	0,25
SALT ≤ 10, BSC	0,00	0,00	0,25

Kostnaden for oppfølging hos lege og parykk påløper hele modellens levetid.

DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene har gitt innspill på at det er individuelt om det settes i gang behandling, og hva slags behandling som settes i gang for pasienter med AA. Mange pasienter har kun ett besøk hos hudlege hvor sykdommen blir utredet, det settes en diagnose og gis informasjon. Dersom man ikke setter i gang behandling er det ingen videre oppfølging.

DMP mener at Pfizer sin antagelse om at pasienter i BSC trenger oppfølging hos hudlege er noe overestimert, men det har lite å si for IKER.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger til grunn det samme som Pfizer

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Kostnadene ved behandling av uønskede hendelser skal reflektere konsultasjoner som er nødvendig for å følge opp behandlingen av bivirkningene. Bivirkningene er modellert per syklus. Bivirkningene som er inkludert er akne, diare, svimmelhet, follikulitt, hodepine, forkjølelse, kvalme, utslett, luftveisinfeksjon og elveblest. Akne og elveblest er hentet fra DRG 909E, follikulitt (hårkjertelbetennelse) fra DRG 906E, resten av kostnadene skal reflektere kostnaden for legebesøk (2ad*2 fra normaltariffen).

Tabell 24. Kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, per syklus, i de to behandlingsarmene (kilde: Pfizer)

Total kostnad (NOK)	
Ritlecitinib	122
BSC	94

DMPs vurdering

Uønskede hendelser har svært lite å si for analysen, og DMP har ikke validert kostnadene nærmere.

DMPs konklusjon om kostnader ved bivirkninger

DMP legger til grunn det samme som Pfizer.

4 Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 25. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ritlecitinib	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	757 896	240 140	517 756
Totale QALYs	12,994	11,598	1,396
Totale leveår	21,87	21,87	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	370 881		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	-		

4.1.2 DMPs analyse av kostnadseffektivitet

DMP har ikke landet én hovedanalyse, men presenterer en rekke analyser som vi regner som relevante i en beslutningssammenheng.

Forutsetningene er som i Pfizer sin analyse bortsett fra følgende:

- Andel respondere (SALT \leq 20) ved uke 48
- Spontan remisjon for ritlecitinib-armen
- Livskvalitet: Verdiene for livskvalitet, aldersjustering, nedjustering av livskvalitet til normalbefolkningen og livskvalitet for pårørende
- Kostnad per pakning for ritlecitinib og relativ doseintensitet (RDI)

I Tabell 26 under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Pfizer sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en analyse rettet primært mot å bevare den interne validiteten i studiedata fra ALLEGRO og ALLEGRO-LT. Vi påpeker at DMPs analyse (Tabell 27), dermed kun er representativ for en pasientpopulasjon som ligner studiepopulasjonen i ALLEGRO, dvs. pasienter som har hatt alopecia areata i mange år og som ikke har alvorlig psykiatrisk sykdom og selvmordsrisiko. Analyser av usikkerheten viser at IKER kan være mye høyere eller lavere basert på hvilke livskvalitetsvekter som ligger til grunn, dette blir videre diskutert under kapittel 4.1.3.

Tabell 26. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Pfizer sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs analyse basert på effektdataene fra ritlecitinib. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Pfizer sin grunnanalyse	DMPs analyse basert på effektdataene fra ritlecitinib	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i Pfizer sin grunnanalyse				370 881
Stoppkriteriet for effektdata Oppnår SALT ≤ 20 ved uke 48	«Interim + Final» SALT ≤ 20: 45,9 %	«Final only» SALT ≤ 20: 43,2 %	3.6.1	378 257 (+ 7 376)
Spontan remisjon for ritlecitinib-armen	Antar 1,54 %	Inkludert i responsestimat	3.6.1	403 102 (+ 32 221)
Livskvalitet: Verdiene for livskvalitet	SALT ≥ 50: ██████ SALT 21-49: ██████ SALT 11-20: ██████ SALT ≤ 10: ██████	SALT ≥ 50: ██████ SALT 21-49: ██████ SALT 11-20: ██████ SALT ≤ 10: ██████	3.6.3	8 232 460 (+ 7 861 579)
Aldersjustering	Ikke inkludert	Inkludert		
Nedjustering av livskvalitet til normalbefolkningen	Ikke inkludert	Inkludert		
Livskvalitet for pårørende	Inkludert	Ikke inkludert		
Kostnad per pakning for ritlecitinib og RDI	10 863 NOK RDI: 97,4 %	11 109,44 NOK RDI: 100 %	3.7.1	390 477 (+ 19 596)

Tabell 27. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse basert på effektdataene fra ritlecitinib. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ritlecitinib	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	767 461	240 140	527 321
Totale QALYs	17,77	17,72	0,05
Totale leveår	21,87	21,87	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	9 783 884		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	-		
APT	0,15		

DMP har også gjort en analyse vi mener kan være mer representativ for kostnadseffektiviteten hos pasienter med alvorlig AA modellert fra sykdomsdebut, med og uten alvorlig angst og depresjon (Tabell 28). Analysen har imidlertid ikke sterkt empirisk underlag. Analysen skiller seg fra analysen i Tabell 27 ved at pasienter starter med en livskvalitet på mellom 0,65-0,70 for pasienter i SALT \geq 50 og SALT 21-49 ved sykdomsdebut, men at de over tid tilpasser seg sykdommen og oppnår samme livskvalitet som pasientene i ALLEGRO LT. DMP legger i analysen opp til at det tar et sted mellom 3 og 10 år å tilpasse seg sykdommen (slik Figur 5 viser). Den estimerte nyttegevinsten av behandlingen blir høyere jo lengre tid det tar å tilpasse seg sykdommen, samtidig som alvorligheten (APT) går opp.

Tabell 28. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse for pasienter med alvorlig AA, modellert fra sykdomsdebut. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ritlecitinib	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	767 461	240 140	527 321
Totale QALYs	17,22 - 17,69	16,97 - 17,61	0,08 - 0,26
Totale leveår	21,87	21,87	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 050 381 - 6 867 352		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	-		
APT	0,26 til 1,03		

Det er i NICE sin vurdering brukt EQ-5D data fra pasienter med AA og hudleger som har vurdert livskvalitet inndelt i mild, moderat til alvorlig AA, selv om det er usikkerhet rundt disse verdiene (se kapittel 3.6.3). DMP belyser hvordan analyseresultatene vil endres ved å legge til grunn samme kilde for livskvalitet som NICE legger til grunn (SALT \geq 50: 0.77, SALT 21-49: 0.85, SALT \leq 20: 0.89). Forskjellen i livskvalitet mellom de ulike SALT kategoriene fører til en økning i den totale nytten, noe som reduserer IKER mye. Den lave livskvaliteten i SALT \geq 50 fører til at APT blir en del høyere. Denne analysen antar at pasienter med vedvarende hårtap ikke tilpasser seg tilstanden, men har et konstant og livslangt nyttetap.

Tabell 29. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse for pasienter med alvorlig AA, modellert fra sykdomsdebut. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ritlecitinib	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	767 461	240 140	527 321
Totale QALYs	16,09	15,72	0,37
Totale leveår	21,87	21,87	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 438 494		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	-		
APT	4,67		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Scenarioanalyser

Scenarioanalysene tar utgangspunkt i analysen fra Tabell 26. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 30: Scenarioanalyser på DMPs analyse basert på effektdataene fra ritlecitinib basert på maksimal AUP uten mva.

Parameter/ forutsetning	DMPs analyse basert på effektdataene fra ritlecitinib	Scenario- analyse	IKER i scenarioanalyse (± endring) (NOK)	APT	
IKER i DMPs analyse basert på effektdataene fra ritlecitinib			9 783 884	0,15	
1	Framskrivning av effekt	Alle pasienter etter 24 måneder er stabile i SALT kategorien	Fordelingen mellom SALT kategoriene fra 21 til 24 måneder ligger til grunn etter 24 måneder	11 108 242 (+ 1 324 358)	0,15
			Fordeling mellom SALT kategoriene fra 12 til 24 måneder ligger til grunn etter 24 måneder	12 949 084 (+ 3 165 199)	0,15

Beskrivelse av scenarioanalyser:

Som nevnt i kapittel 3.2 er det i den helseøkonomiske modellen antagelser rundt modellering av livskvalitet som er den parameteren som er mest usikker og som påvirker analysen i stor grad. Andre valg i modellen er av mindre betydning og DMP har derfor valgt å ikke beskrive disse i detalj og det er derfor få scenarioer som er relevant å belyse.

1. **Framskrivning av effekt:** Pfizer har lagt til grunn at alle pasienter er stabile i SALT kategoriene etter 24 måneder, selv om det ble observert noe variasjon mellom 12 måneder og 24 måneder i ALLEGRO LT. Ved å legge til grunn at det er fordelingen mellom SALT kategoriene fra 21 til 24 måneder som skal inkluderes i resten av modellens tidshorisont, fører det til at flere pasienter etter 24 måneder mister sin respons, noe som øker IKER.

Ved å legge til grunn at det er fordelingen mellom SALT kategoriene fra 12 til 24 måneder som skal inkluderes i resten av modellens tidshorisont, fører det til at enda flere pasienter etter 24 måneder mister sin respons, noe som øker IKER.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med BSC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

DMP har beregnet at alvorlig AA for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 0,2 – 4,6 QALY. Beregnet APT avhenger av hvilke antagelser om helse-relatert livskvalitet som legges til grunn. Alvorligheten beregnet basert på nyttevekter fra ALLGERO blir svært lav (0,15), da pasientene i studien hadde svært høy livskvalitet. DMP mener imidlertid at dette estimatet er for lavt for pasienter målt fra sykdomsdebut. DMP mener et estimat på mellom 0,26 til 1,03 kan være rimelig, gitt at pasienter trolig tilpasser seg tilstanden over tid. Dersom man ikke antar pasienter tilpasser seg tilstanden over tid, vil estimert alvorligheten bli høyere. AA kan imidlertid ikke karakteriseres som en alvorlig tilstand. Det er beregnet en lav alvorlighet, siden livskvalitet for pasientene som er målt i studien er høy ved studiestart.

Tabell 31. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for analyse presenter i tabell 27.

Alder	A	34
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	40,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	40,05
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	0,15

4.3 DMPs vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. ALLEGRO studiene viser at ritlecitinib har effekt på hårvekst, men det er usikkert hvor stor påvirkning hårveksten vil ha på livskvaliteten. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

Det er modellering av livskvalitet som er den parameteren som er mest usikker og som påvirker analysen i stor grad. IKER er svært sensitiv til små endringer i livskvalitet og den beregnede nytten. Det er usikkert hvor stor påvirkning hårveksten vil ha på livskvalitet, siden det i ALLEGRO studiene ikke er målt noe særlig bedring mellom de pasientene som har effekt av ritlecitinib og de pasientene som ikke har effekt. De alternative analysene DMP har gjort med ulike livskvalitetsvekter, der det er brukt livskvalitetsvekter fra andre kilder, viser et betydelig IKER-spenn. På grunn av den store usikkerheten i livskvalitetsvekter har ikke DMP presentert én hovedanalyse i denne metodevurderingen, men en basert på pasienter i ALLEGRO som antas å være representativ for nåværende populasjon, og en som er mer relevant for nye pasienter. DMP mener at IKER kan være både betydelig lavere og betydelig høyere enn det de presenterte analysene tilsier.

Ritlecitinib er sammenlignet direkte med relevant komparator i en multisenter, fase 3, dobbelblindet, randomiserte og placebokontrollerte studie. De medisinske fagekspertene vurderer at pasientene i ALLEGRO 2b/3 i all hovedsak er representative for aktuelle norske pasienter. Bortsett fra at pasienter i klinisk praksis mest sannsynlig vil ha sykdommen i kortere tid før oppstart av behandling enn det som er observert i studien. Det er usikkert om alle pasienter etter 24 måneder er stabile i SALT kategoriene, siden det er observert noe variasjon mellom 12 måneder og 24 måneder i ALLEGRO LT studien. Alternative plausible scenarier er at det er flere pasienter i SALT ≤ 10 og SALT 11-20 som flytter seg til en annen SALT kategori etter 24 måneder og ikke er stabile slik det er antatt i modellen. Det fører til at flere pasienter over tid mister responsen enn det som er modellert i den helseøkonomiske modellen og øker IKER.

Ifølge medisinske fagekspertene er det foreløpig vanskelig å svare på hvordan ritlecitinib vil bli tatt i bruk i norsk klinisk praksis dersom legemiddelet blir innført til behandling av alvorlig AA. De medisinske fagekspertene mener det er nødvendig at fagmiljøet utarbeider nasjonale anbefalinger for behandling av AA. Dersom JAK-hemmere innføres til behandling av alvorlig AA, angir de medisinske fagekspertene at det vil være hensiktsmessig og mulig å definere start- og stoppkriterier for bruk i klinisk praksis.

5 Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Litfulo ved AA i Norge

Pfizer har tatt utgangspunkt i hvor mange mennesker i Norge som er over 12 år, og antatt at 0,2 % (9 417 pasienter) er rammet av AA i dag. Av de som er rammet av AA er det antatt at 31,5 % har alvorlig AA (SALT skår over 50), noe som tilsvarer 2 966 pasienter. Av de med alvorlig AA er det antatt at 45 % (1 335 pasienter) oppsøker hudlege, og at det er 50 % av de som vil være aktuell for den nye behandlingen. Pfizer har kommet frem til et pasientestimat på 667 pasienter. Se oversikten i Tabell 32 for antagelsene om antall pasienter med AA.

Tabell 32: Pfizer sitt estimat av antall pasienter med AA og aktuell for behandling med Litfulo (Kilde: Pfizer)

Parameter	Input	Estimated population	Reference
Norwegian population \geq 12 yrs	4 708 289		SSB (90).
Prevalence (how many living with AA today)	0,20 %	9 417	NEL (80).
SALT Score >50%	31,5 %	2 966	Added: 10,2% (50-94% hair loss) and 21,3% (95-100% hair loss) in article by Gelhorn et al (89).
Seeking dermatologist	45%	1 335	Adjusted after Norwegian KOL input (61).
Candidates for new treatment	50 %	667	Adjusted after Norwegian KOL input (61).

Medisinske fagekspert DMP har vært i kontakt med mener det er vanskelig å vurdere forekomsten av AA, fordi det ikke finnes gode kilder på hvor mange pasienter som lever med AA i Norge i dag. Innspillene DMP har fått fra de medisinske fagekspertene spriker litt med hensyn til antatt prevalens og andel med alvorlig sykdom, men peker i retning av at estimatet til Pfizer kan være noe overestimert. De medisinske fagekspertene antar en prevalens i Norge på omtrent 0,1 % (ca. 5000 pasienter). De medisinske fagekspertene anslår at mellom 20 – 30 % av pasientene vil ha alvorlig sykdom og at et sted mellom 30 – 50 % av pasientene vil være aktuelle for behandling med Litfulo. Antall pasienter som vil være aktuelle for behandling med Litfulo vil avhenge av eventuelle start- og stopp-kriterier. Det antas at dersom behandlingen blir innført og etter hvert blir godt kjent for pasientene, vil antallet som behandles øke noe hvert år. Den ene medisinske fageksperten påpeker at det trolig ikke vil være alle pasienter, med alvorlig AA gjennom mange år, som vil være villig til å ta risikoen ved behandling med Litfulo med tanke på alvorlige infeksjoner, malignitet og alvorlige kardiovaskulære hendelser etc. som er assosiert med behandling med JAK-hemmere.

Basert på antagelsene til Pfizer og tilbakemeldingene fra de medisinske fagekspertene, mener DMP at det er usikkert hvor mange pasienter i Norge i dag som har AA, har alvorlig sykdom, oppsøker hudlege og som vil være aktuelle for behandling med Litfulo. DMP antar de samme forutsetningene som Pfizer med unntak av antakelsen om prevalens. DMP legger til grunn en prevalens på 0,15 %, som er mellom det Pfizer og de medisinske fagekspertene har anslått. DMP legger til grunn at 500 pasienter er aktuelle for behandling med Litfulo og at anslaget justeres med befolkningsvekst (0,6 % per år). Basert på fagekspertene sin antagelse om at antallet som behandles trolig vil øke hvert år etter hvert som behandlingen blir godt kjent, legger DMP til grunn en gradvis innføring av behandlingen med 10 % av pasientene det første året, 15 % det andre året og at det øker med 5 % per år frem til år 5 hvor det er antatt at 30 % av pasientene vil være aktuelle for behandling.

Det er antatt at 50 pasienter i år 1 vil få behandling med Litfulo dersom Litfulo innføres, se Tabell 33, og at de resterende pasientene gradvis begynner på behandling de neste årene. Dette er et noe lavere anslag enn Pfizer sitt anslag. Antallet pasienter er usikkert, så det kan både være færre og flere pasienter enn det DMP antar. Ved en prevalens på 0,1 % vil antall aktuelle pasienter reduseres, og være på 334 pasienter som er aktuelle for behandling med Litfulo.

Tabell 33. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med Litfulo, dersom Litfulo blir innført	50	75	101	127	154

Hvis antall pasienter i Norge som har AA i dag (prevalens) er et sted mellom 0,1 % og 0,2 % av befolkningen over 12 år, og at 30 % av disse har alvorlig AA, kan pasientpopulasjonen som er aktuelle for behandling maksimalt være et sted mellom 1500 til 3000 pasienter. Den totale kostnaden for ett års behandling med Litfulo for disse pasientene vil maksimalt være et sted mellom 250 til 510 millioner NOK.

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs analyse basert på effektdataene fra Litfulo. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

Legemiddelkostnaden for Litfulo per pakke er 13 886,8 NOK, noe som tilsvarer 463 NOK per dag (maks AUP inkl. mva.). Kostnaden for bruk av Litfulo er ca. 168 995 per år (maks AUP inkl. mva.). Det er antatt at kostnaden for BSC er 0. Utgifter per pasient per år representerer et vektet gjennomsnitt siden pasienter avslutter behandlingen på ulike tidspunkt. Gjennomsnittlig legemiddelutgift per pasient for Litfulo blir slik det er presentert i Tabell 34.

Tabell 34. Legemiddelutgifter per pasient for Litfulo. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Litfulo	155 532	72 310	63 727	46 969	43 759
BSC	0	0	0	0	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Litfulo og BSC i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 33, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 34

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 35. Detaljerte budsjettberegninger er vist i Appendiks 2.

Tabell 35. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Litfulo til behandling av AA (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Litfulo blir innført	7 776 608	15 350 401	24 382 529	34 268 226	45 278 374
Litfulo blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	7 776 608	15 350 401	24 382 529	34 268 226	45 278 374

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 45,3 millioner i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

DMP bemerker at dagens estimater på prevalens og hvor mange pasienter som oppsøker dermatolog og behandling, kan være påvirket av at det fram til nylig ikke har eksistert noen effektiv behandling for AA. Dersom JAK-hemmere blir tilgjengelig for behandling av AA, kan dette påvirke forskrivningsmønstre og budsjettkonsekvensen kan bli betydelig høyere.

I kapittel 3.4.3 blir det beskrevet fra de medisinske fagekspertene at det kan bli aktuelt å prøveseponere behandling ved vedvarende gjenvekst av hår og minimal sykdomsaktivitet etter 12-18 måneders behandling. De medisinske fagekspertene antar det vil kunne bli aktuelt å starte opp igjen behandling med Litfulo for pasienter som tidligere har hatt effekt av behandlingen, men som har fått tilbakefall. Før oppstart av behandling etter et tilbakefall, vil det gjøres en helhetlig vurdering av blant annet årsak til tidligere seponering, kontraindikasjoner og risiko for alvorlige bivirkninger.

I den helseøkonomiske modellen er det antatt at pasienter som avslutter behandling, mister håret, og de vil ikke gjenoppta behandling. Hvis pasienter med vedvarende gjenvekst av hår og minimal sykdomsaktivitet prøveseponerer vil kostnaden for Litfulo bli lavere. Hvis pasienter som tidligere har hatt effekt av behandlingen, men som har fått tilbakefall, kan starte opp igjen behandling med Litfulo vil kostnaden for Litfulo bli høyere. Siden det er usikkerhet knyttet til hvor mange pasienter som vil oppnå minimal sykdomsaktivitet og prøveseponere Litfulo, og hvor mange pasienter som vil starte opp igjen behandling etter tilbakefall er det usikkert hvor mye lavere eller høyere budsjettet kan være.

Direktoratet for medisinske produkter, 09-07-2024

Anette Grøvan
Enhetsleder

Malene Nerland
Heidi Werner Holter
Håvard Haugnes
Saksutredere

Referanser

1. Excellence) NNIfHaC. Final Scope: Ritlecitinib for treating severe alopecia areata in people 12 years and over 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11037/documents/final-scope-2>].
2. TLV. Olumiant (baricitinib)-Underlag för beslut om subvention 15.06.2023 [Available from: https://www.tlv.se/download/18.78429632188b9d4be034da4c/1695819702849/bes230615_olumiant_underlag.pdf].
3. Helsenorge. Flekkvis hårtap (alopecia areata) Oppdatert 24.03.23 [Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/hud-og-har/alopecia-areata/>].
4. EXCELLENCE NIFHAC. Draft guidance consultation Ritlecitinib for treating severe alopecia areata in people 12 years and over November 2023 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11037/documents/draft-guidance-3>].
5. EMA. Preparatomtale (SmPC) Litfulo (ritlecitinib) Hentet 16.01.2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/litfulo-epar-product-information_no.pdf].
6. Ileksikon Sm. alopecia areata Oppdatert 14.06.2023 [Available from: https://sml.snl.no/alopecia_areata].
7. Norge A. Mestring av alopecia [Available from: <https://www.alopecia.no/alopecia-areata/mestring-av-alopecia>].
8. (NEL) NEL. Alopesi, flekkvis Sist oppdatert 02.03.2023 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/haravfall/alopesi-flekkvis>].
9. (EMA) EMA. EPAR Assesment report Litfulo ritlecitinib 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/litfulo-epar-public-assessment-report_en.pdf].
10. Brett King MXZ, MD; Walter Gubelin Harcha, MD; Jacek C Szepietowski, MD; Jerry Shapiro, MD; Charles Lynde, MD; et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10387):1518-29.
11. Medicine NLo. Long-Term PF 006651600 for the Treatment of Alopecia Areata (ALLEGRO-LT) Oppdatert 22.12.2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04006457?term=NCT04006457&rank=1>].
12. (NIH) NLoM. PF-00651600 for the Treatment of Alopecia Areata (ALLEGRO-2b/3) oppdatert 24.02.2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732807?term=NCT03732807&rank=1>].
13. ClinicalTrials.gov. ALLEGRO 2a: Study to Evaluate The Efficacy And Safety Profile Of PF-00651600 And PF-06700841 In Subjects With Alopecia Areata 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02974868>].
14. Senna M, Ko J, Glashofer M, Walker C, Ball S, Edson-Heredia E, et al. Predictors of QOL in Patients with Alopecia Areata. *Journal of Investigative Dermatology*. 2022;142(10):2646-50.e3.
15. *Dermatology Jol*. Lifetime Incidence Risk of Alopecia Areata Estimated at 2.1 % by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009 05.12.2013 [Available from: <https://www.jidonline.org/action/showPdf?pii=S0022-202X%2815%2936736-1>].
16. King B, Zhang X, Harcha WG, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib (PF-06651600) in patients with alopecia areata and ≥50% scalp hair loss: Results from the international ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled study (NCT03732807) [Oral Presentation]. *European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)*; September 30; Virtual2021.

17. Mesinkovska N, Shapiro J, King B, Sinclair R, Zhang X, Lynde C, et al., editors. Efficacy of the oral JAK3/TEC inhibitor ritlecitinib (PF-06651600) in patients with alopecia areata over 48 weeks: results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial (NCT03732807). American Academy of Dermatology (AAD); 2022 March 25-29; Boston, MA. Oral presentation.
18. Pfizer. B7981015 Final Clinical Study Report. December 2021.
19. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(4):316-26.
20. produkter Dfm. Oppdaterte anbefalinger for bruk av JAK-hemmerne Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz på grunn av alvorlige bivirkninger Oppdatert 28.07.2023 [Available from: <https://www.dmp.no/nyheter/oppdaterte-anbefalinger-for-bruk-av-jak-hemmerne-cibinqo-jyseleca-olumiant-rinvoq-og-xeljanz-pa-grunn-av-alvorlige-bivirkninger>].
21. Pfizer. PF-06651600 for the Treatment of Alopecia Areata (ALLEGRO-2b/3) 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732807>].
22. Vañó-Galván S, Blume-Peytavi U, Farrant P, Reygagne P, Johansson E, Reed C, et al. Physician- and Patient-Reported Severity and Quality of Life Impact of Alopecia Areata: Results from a Real-World Survey in Five European Countries. *Dermatology and Therapy*. 2023;13(12):3121-35.
23. Legeforening DN. Normaltariffen 1. juli 2023 [Available from: <https://normaltariffen.legeforeningen.no/book/Fastlegetariffen-2023-2024/m-618>].
24. NAV. Parykk-hjelpemiddel og pengestøtte Oppdatert 13.mars 2024 [Available from: <https://www.nav.no/parykk>].
25. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med BSC. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er ALLEGRO 2b/3, og er 34 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁸. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁹. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{S_A} - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene¹⁰ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹¹. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere

⁸ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁹ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

¹⁰ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹¹ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹², men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹³.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (25), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁴ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁵ av rådata fra Stavem *et al*¹⁶. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem *et al*, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁷. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹² Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health.* 2012;40(2):115-25.

¹³ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care.* 1997;35(11):1095-108.

¹⁴ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁵ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁶ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁷ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care.* 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes.* 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes.* 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvektorer i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730
28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			

Appendiks 2: Detaljerte budsjettberegninger

Tabell 36: Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Litfulo blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Litfulo, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	7 776 608	3 615 499	3 186 325	2 348 459	2 187 975
Litfulo, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		11 734 901	5 455 789	4 808 165	3 543 824
Litfulo, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			15 740 415	7 318 031	6 449 352
Litfulo, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				19 793 571	9 202 424
Litfulo, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					23 894 799
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Totalt pr. år	7 776 608	15 350 401	24 382 529	34 268 226	45 278 374

Vedlegg 1: Brukerinnspill

Brukerinnspill til metodevurdering Olumiant (baricitinib) for diagnosen alopecia areata

E-postadresse: distbylink@questback.com sine svar

Hvilket legemiddel og sykdom/diagnose gjelder innspillet?

Det gjelder Olumiant (baricitinib) for diagnosen alopecia areata (alvorlig).

Hvilke informasjonskilder er innspillet i dette skjemaet basert på?

Personlige erfaringer fra foreningens medlemmer

Hvordan har foreningen innhentet personlige erfaringer?

Spørreundersøkelse

Utdyp gjerne hvordan dere har innhentet erfaringene

Vi valgte å opprette en spørreundersøkelse som ble delt med foreningens voksne hovedmedlemmer både via e-post, sms og via foreningens private Facebookgruppe. Vi opplevde å få en enorm respons på undersøkelsen, hele 434 respondenter på under 2 uker.

Undersøkelsen ble sendt til 770 personer via e-post/sms. Spørsmålene besto av både avkrysningssvar som måtte besvares, og åpne spørsmål hvor medlemmene kunne dele erfaringer om de ønsket.

Skjemaet besto av 21 spørsmål, hvor 9 av disse var spørsmål som medlemmene kunne velge å utdype. Fordelingen av tidsperspektivet i antall år med alopecia hos respondentene var som følger - > 21 år = 34,6%, 11-20 år = 27,5%, 6-10 år = 19,6% og 0-5 år = 18,2%.

Som vi ser basert på dette, har hoveddelen av respondentene hatt tilstanden i minimum 6 år, som er indikasjonen dere nå vurderer som grunnlag for behandling med Olumiant og godkjenning av medikamentet på blå resept. Spørsmål som ble besvart skriftlig ble kategorisert for å danne et overblikk over gjentagende tema og problematikk, slik at svarene også kunne generaliseres. Dette vil gjengis i besvarelsene.

Hvordan påvirker sykdommen pasientens daglige liv?

Ved spørsmål om alopecia påvirket hverdagslivet til medlemmene besvarte 64,4% av respondentene at det «påvirket mye» og 28,2% at det «påvirket noe». 7,4% mente det «påvirket lite». Hovedsaklig mente de fleste at tilstanden påvirker hverdagen deres i større grad, og er hemmende. Den største påvirkningen er den psykiske påkjenningen medlemmene utsettes for. Mange gir tilbakemeldinger at de sliter så mye med det mentale at det påvirker hverdagslivet deres. Flere lever med depresjoner i ulik grad, og ulike former for angst. Tilstanden utløser en stressreaksjoner hos veldig mange, og gjør at flere har utviklet en unngåelsesatferd i det daglige, samt fysiske og sosiale aktiviteter. Dette er faktorer som dessverre også bidrar til at mange opplever sosial isolasjon for omverdenen, da ekstremt mange rapporterer om dårlig selvbilde/selvtillit, og ikke orker å møte andre mennesker da de føler skam eller ikke ønsker å bli dømt.

Den økte tidsbruken det går hver dag på å stelle seg, ved å klargjøre parykk/vipper/bryn, før de tørr å bevege seg ut av døren, oppleves svært frustrerende. Flere velger derfor å holde seg hjemme fordi de ikke orker dette, og ikke har mentalitet til å være ute i offentligheten uten «hår», og møte stirrende blikk/spørsmål om hvorfor de er «annerledes». Den sosiale isolasjonen hindrer mange i å delta på aktiviteter med familie/venner (som de i utgangspunktet hadde ønsket), eller sosiale sammenkomster fordi mange opplyser at de ikke føler seg komfortable eller «pene» uten hår, eller med parykk.

Å mangle hodehår/vipper/bryn/kroppshår er sterkt koblet mot identiteten til medlemmene, de føler at en større del av identiteten deres forsvant med håret. «Et ansikt uten hår er som et tomt lerret som må males hver dag». Hårtapet oppleves som en stor «sorg» i den sammenheng, at de har mistet en del av seg selv. Hoveddelen av respondentene sier at de opplever hindring i fysisk aktivitet, flere har også drevet med fysisk aktivitet tidligere, men har måtte kutte det pga sin alopecia. De fleste ønsker ikke å vise seg uten parykk, og det gir store utfordringer for mange, parykken gir ubehag i form av varme/kløe/svette som samler seg og siler fra parykken.

Parykken kan ha dårlig grep på hodet og kan falle av, og det er problematisk for flere å føle at det er synlig at de har parykk. Det samme gjelder svømming/bading, medlemmer er bekymret for at håret faller av, og at bryn/vipper forsvinner, derfor unngås også dette. Det er stor inngripen på livskvaliteten å ikke kunne utføre fysiske aktiviteter som de ønsker, alopecia påvirker ikke kun det psykiske aspektet deres, men utgjør en stor utfordring for fysisk helse.

Dessverre er det også mange som oppgir at de er sykemeldte pga alopecia, og det går dermed også ut over arbeidslivet. Mange opplyser at de velger bort ulike yrker grunnet alopecia, basert på synlighet eller at det ikke er kompatibelt med parykkbruk. Det oppleves en frykt i arbeidssammenheng fordi de har yrker som gjør at de er utsatt for nærkontakt med andre, hvor parykken kan bli dratt av, eller at det er ubehagelig å bruke parykk pga hjelmbruk, operasjonshette osv. og det oppleves varmt, svett, kløende o.l.

Alopecia påvirker i stor grad økonomien hos mange, da de må velge å spare til parykk (protese) istedenfor andre nødvendigheter, eller må nøye seg med et rimelig alternativ som fører til ubehag og misnøye.

Alopecia påvirker også samliv/sekssualitet da flere sier de ikke er komfortable i egen kropp/ikke føler seg attraktive, det går utover samlivet hos de med partner, og påvirker å treffe noen dersom de er single.

Vær/vind byr på utfordringer, fordi parykken kan blåse av hodet, eller synliggjøre parykkbruk. På sommeren isolerer mange seg pga ubehag med parykk i varmen, og økt slitasje på parykk pga sol. Bading/svømmehall/trening gir også slitasje på parykk, og unngås da proteser er dyrt. Luer/sk...

Hvordan påvirker sykdommen dagliglivet til pårørende?

Vi spurte medlemmene om deres alopecia påvirket hverdagslivet til venner og familie, hvor 52,4% svarte «ja» på det. Det som var en gjennomgående problematikk for medlemmene som valgte å utdype dette var særlig at den sosiale isolasjonen ble et hovedproblem. Hvor de unngikk å delta på aktiviteter og opplevelser med familie og venner, fordi de følte en skam og en usikkerhet pga hårtapet. Det er en mental hindring hos flere, som igjen går hardt utover livskvaliteten, da familie og venner føler de «mister» den personen som går glipp av flere av livets større begivenheter. Særlig også i forhold til barn som opplever at foreldre ikke kan delta på deres aktiviteter og begivenheter. Flere uttrykte også at familien og venner rundt dem alltid bekymret seg for vedkommende sine fysiske plager, men også mentale helse, da flere med alopecia sliter med angst, depresjon og stress. Og dette opplevdes veldig tungt for de nære relasjonene som alltid tenkte på dette, samtidig som medlemmene selv gikk med en dårlig samvittighet ovenfor disse personene.

Det var også flere av medlemmene som opplyste at det gikk hardt utover barna deres, hvor de opplevde å bli mobbet og gjerne ekskludert grunnet foreldrenes sykdom, og at de alltid fikk mye spørsmål fra andre rundt tilstanden. Det var også flere barn, ifølge foreldre med alopecia, hvor barna var flau av forelderen som ikke hadde hår, eller følte det ubehagelig at forelderen ikke gikk med parykk, hvor medlemmene da følte en ekstra skam og «tvang» til å bruke parykk for å skjule tilstanden. Familieøkonomien ble også hardt rammet for flere, da utgifter til parykk/hårdeler og kosmetisk utstyr tar et stort innhugg i økonomien fordi stønaden til parykk er lav og ikke representativ i sammenligning til den reelle kostnaden det faktisk innebærer. Dette bidro til at medlemmer blant annet måtte kutte familieferier til fordel for å spare til parykk.

Det ble også informert om at familiemedlemmer selv bekymret seg for arvelighet av sykdommen. Alopecia påvirket også samlivet/sekusalitet i flere tilfeller, da særlig hos kvinner, de hadde dårlig selvbilde, følte seg «maskuline» og lite attraktive uten hår. Men også nærkontakt med familie og venner ble ofte unngått grunnet større ubehag hos den alopeciarammede, noe som oppleves som trist for pårørende.

Det var også belastende for pårørende å se vedkommende prøve ulike behandlinger for hårtapet, uten suksess, og oppleve gang på gang skuffelsen når noe ikke hadde fungert. Gir sykdommen noen spesifikke plager som det er spesielt viktig å redusere eller ha kontroll med?

Vi spurte om de hadde spesifikke plager som var merkbare for livskvalitet/sosiale/fysiske aktiviteter. 81,5% av respondentene «ja» på dette. Det er uten tvil at alopecia gjør et stort inngrep på livskvaliteten basert på responsen. De fysiske plagene som er gjengående hos mange er at mangel på øyevipper/øyenbryn fører til tørre/irriterte/hovne/rennende øyne som er ekstra utsatt for infeksjoner, og det er ingen beskyttelse for å få «rusk»/svette inn på øyene. Flere merker at de blir veldig lys- og vindsensitive på øyene. Mangel på nesehår fører til oftere sår nese, som renner uten «forvarsel», det oppleves som skjemmende.

Mangelen på kroppshår og hodehår gjør at flere sliter med evnen til å regulere kroppstemperaturen optimalt. Flere opplever rødhet, kløe, sår og eksem i hodebunnen, særlig ifbm parykkbruk. Det rapporteres at parykkbruk også fører til mye hodepine/ubehag. Det er også tilbakemeldinger om skjøre/vonde negler som lett faller av.

Alopecia påvirker huden generelt hos mange, den blir mer sensitiv og tåler mindre av stoffer/materialer på huden, noe som tidvis er utfordrende ved parykkbruk, da det ikke er unormalt med reaksjon på materialer i parykker.

Den psykiske belastningen alopecia medfører, er utvilsomt ekstremt inngripende på hverdagslivet til hoveddelen av respondentene. Svært mange preges av sosial isolasjon, og føler en helomvending av livet etter diagnosen. De unngår aktiviteter de ellers har hatt stor glede/nytte av, og flere takker nei til sosiale arrangementer med jobb/familie/venner fordi det gir et stort ubehag – enten ved at de får mange blikk, medynk, kommentarer/spørsmål om hvorfor de ser ut som de gjør (mange antar de med alopecia har kreft), eller ved en enorm frykt for at parykken/hårerstatningen skal falle av eller visuelt «skrike» parykk.

Flere opplever også stigmatisering. Det rapporteres om en stor tidsbruk daglig på å fikse/stelle parykken, sminke øyenbryn/øyer og lime løsvipper for å i det hele tatt se «normal» ut før de orker å gå ut døren. Mange velger å la være å gå ut (ref. sosial isolasjon) pga dette. En stor andel av medlemmene sliter med depresjon og angst i ulik grad, som gjør at hverdagen generelt blir en utfordring for flere av dem. Mange har dårlig selvbilde/selvtillit, noe som er et hinder for å danne nye bekjentskaper/møte nye mennesker når de ser så «annerledes» ut.

Kvinner uten hår sier at de ofte føler seg «maskuline» og lite attraktive, mens menn derimot har følelsen av å være mer «feminine» dersom de mangler kroppsbehåring – dette er noe som preger både samliv, seksualitet samt «dating»livet til de som var single. "Hår er ikke bare hår", en vanlig kommentar de med alopecia får, hår er mye mer, håret er identiteten til en person, og det oppleves som sårende når mennesker og helsevesenet ikke anerkjenner dette.

Svært mange unngår/eller sier det er problematisk med fysisk aktivitet. Hovedgrunnen er at det er svært ubehagelig å være fysisk aktiv når en bruker parykk, det blir både varmt, kløende, parykken sklir og svetten siler fra under parykken. De fleste har heller ikke selvtillit nok til å gjøre slik uten parykk og unngår derfor dette. Det samme dilemmaet gjelder ved bading/svømming, det unngås særlig i stor grad å gjøre denne aktiviteten fordi parykk, bryn/løsvipper/sminke faller av i vannet. Det er ikke ønskelig å gå uten noe for de fleste, det oppleves som fælt og skjemmende. Aktiviteter som innebærer vær/vind, er jo risikoen at parykken blåser av hodet, eller synliggjør at vedkommende bruker parykk, og derfor er dette et stort problem fremkommer det i undersøkelsen. Så med andre ord er det fysiske og mentale ubehaget ved disse aktivitetene en faktor som gjør at de fleste unngår dette, og det kobles direkte mot en fysiske dårligere helse, så fremt som den psykiske.

Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at dagens behandling har?

Per i dag finnes det ingen effektiv behandling for alvorlig alopecia, noe som gjør det desto viktigere for denne pasientgruppen å få gjennomslag for JAK-hemmere på blå resept (i dette tilfellet, Olumiant).

Men 47,8% hadde likevel testet de behandlingsalternativene som eksisterer for mildere former av alopecia areata. De mest utprøvde formene for behandling var kortisonbehandling (i form av krem/salve (dermovat) eller injeksjon (kenacort) som lokalbehandling, eller tablettkur (prednisolon, dexamethasone)). Flere hadde også forsøkt lysbehandling, uten å oppnå effekt. Immundempende behandling (methotrexate) hadde også flere benyttet seg av. Liniment (minoxidil eller dermovat) var det også flere som hadde testet ut. Difencypron var det også noen medlemmer som rapporterte å ha testet ut. Det var også noen tilbakemeldinger hvor de hadde forsøkt laserbehandling for hårtapet. Et fåtall hadde også testet ut behandling med PRP (plateberiket plasma).

Det var også flere av medlemmene som hadde forsøkt ulike behandlingsmetoder. 95,2% rapporterte at de ikke oppnådde ønsket effekt av behandlingen de har benyttet seg av. Foruten om medisinsk behandling hadde flere også forsøkt homeopati, akupunktur, dietter, naturmedisiner og ulike hårremedier uten hell.

Hvilke bivirkninger opplever dere at dagens behandling har?

Av behandlingene nevnt ovenfor er rapporterte bivirkninger: Kortisoninjeksjoner = smertefullt, uthuler i hodebunn, kvalme, sår i hodebunn, kløe, svie Kortisonkrem/salve/tabletter = Hudproblemer, acne, tørr hud, ømfintlig hud, tynn/skjør hud, svie i hud, byller, leddproblemer/benskjørhet, månefjes, diabetes, hjerteproblematikk, vektøkning, kroppslig uro, menstruasjonsforstyrrelser, søvnforstyrrelser, smerter, måneansikt, tretthet, svimmelhet, eksem og infeksjoner Liniment = uren, øm hud, hudirritasjon og hodepine Cellegift = kvalme, smerter, vektøkning Immundempende medisiner: nyreproblemer, måneansikt, fryser, sultfølelse og vektøkning

Hvilke praktiske fordeler har dagens behandling?

Igjen, så eksisterer det ingen effektiv behandling av alvorlig alopecia per i dag. 96,5% svarte at de ikke var fornøyd med dagens behandlingstilbud for alopecia.

Hvilke praktiske ulemper har dagens behandling?

Gjengående svar når det kommer til utprøvde behandlinger medlemmer har testet, var; - Dyre utgifter for behandling - Dersom noen opplevde noe gjenvekst av hår, forsvant dette så fort de avsluttet behandlingen, eller at det ikke fungerte på lang sikt - Smertefullt - Lang reisevei - Tidkrevende ved smøring av kremer/salve, de er også klissete - Det finnes ingen behandling å teste på

øyenbryn/vipper Men på generell basis er det ingen behandling som er tilgjengelig/vellykket for de med alvorlig AA.

Hvilke forventninger har dere til det nye legemiddelet?

Vi spurte medlemmene om de ville vært interessert i å prøve behandling med Olumiant, og her svarte 82% «ja». Vi ga også medlemmene muligheten til å utdype sine forventninger til Olumiant, hvor responsen ble som følger: - Av de 272 medlemmene som valgte å utdype dette svarte så å si alle at gjenvekst av hår så klart er den forventningen de har til medikamentet, noe som er en forventet tilbakemelding. Det er viktig å nevne at selv om mange rapporterte ønske om full gjenvekst av hår, var det også svært mange som ønsket at øyenbryn og vipper i det minste kunne komme tilbake. - Det var også et ønske om at medikamentet kan bremse og/eller stoppe selve hårtapet slik at det ikke progresserer. - Et viktig punkt som også blir rapportert er at det endelig bør finnes en mulighet for behandling for de med alvorlig AA som de kan prøve ut dersom de ønsker. «Vi fortjener å få en medisin som kan gjøre hverdagen lettere». - At behandlingen ikke er smertefull (slik som dagens alternative behandling med injeksjoner eksempelvis). - At det er enkelt å utføre (man kan bare ta en tablett), istedenfor å bruke reisetid til sykehus/lege for behandling eller bruke tid på å smøre kremer/salver. - Flere håper Olumiant kan bidra til at de kan slutte å bruke parykk. - Flere nevner også at de har et stort håp om at medikamentet kan gi en bedre psykisk helse og økt livskvalitet igjen. - Mange er såpass preget av tilstanden og har en såpass redusert livskvalitet i dag, at de er villige til å godta andre bivirkninger for muligheten til gjenvekst av hår.

Har foreningen kontakt med brukere som har personlig erfaring med det nye legemidlet, for eksempel gjennom kliniske studier?

Ja

Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at det nye legemidlet har?

Foreløpig er det ikke svært mange som har hatt mulighet til å teste det ut, mest grunnet den høye kostnaden på legemiddelet, men også fordi det har vært vanskelig å få utskrevet medikamentet hos lege/spesialist. Det var foreløpig kun 3,2% som svarte «ja» på at de hadde testet Olumiant som behandling per nå. Det de kunne rapportere så langt i prosessen var at de fleste hadde oppnådd noe resultat i forbindelse med Olumiant. 46,7% rapporterte om «full tilbakevekst av hår», 26,7% hadde «mye tilbakevekst av hår» og 6,7% hadde «noe tilbakevekst av hår». Det var altså en liten andel som ikke hadde oppnådd effekt enda, men tidsbruk i behandling på legemiddelet er også relevant med tanke på dette.

Hvilke bivirkninger mener dere det nye legemidlet har?

Hoveddelen av respondentene rapporterte så langt ingen bivirkninger. Det som ble rapportert var; - Nedsatt immunforsvar som ga betennelsestilstander - Forhøyet kolesterol - Hårrotbetennelse - Vekttoppgang - Litt sensitiv mage

Hvilke praktiske fordeler har det nye legemidlet?

Praktiske fordeler er at legemiddelet er veldig enkelt å bruke (kun ta en pille), folk slipper reisevei for behandling, og det går tilnærmet ingen tidsbruk på det. 43,5% av de som har testet Olumiant kunne allerede meddele at de kunne slutte å bruke parykk/hårdel. Ved å få tilbake håret muliggjør det også at flere kan komme seg ut av sykemeldinger, og få deltatt aktivt i arbeidslivet igjen. Livskvaliteten til de med alopecia vil bli mye bedre, og de kan få deltatt på aktiviteter igjen på lik linje med alle andre. Forskning støtter at man ofte kan finne angst og depresjon hos alopeciarammede, ved å få muligheten til en behandling som kan gi gjenvekst av hår, vil også sannsynligheten for at disse lidelsene reduseres, og de med alopecia kan bli delaktige i eget hverdagsliv igjen, istedenfor et liv i sosial isolasjon.

Det bør være unødvendig å "måtte" leve med å være avhengig av en protese, løsvipper, sminke eller kosmetiske løsninger for å kunne føle seg mer eller mindre "normal", dersom det faktisk eksisterer et legemiddel på markedet som kan motvirke og fungere som en behandling mot dette.

Det er også essensielt å kunne få dekket legemiddelet på blå resept, da andelen pasienter med alvorlig alopecia som nå er aktuell for vurdering av dette medikamentet ikke vil føre til en større påvirkning av statsbudsjettet, eller regnes som en større ressursbruk i helsetjenesten. Men det vil likevel ha en stor klinisk nytte for pasientgruppen, og samtidig kunne gi en stor økning i livskvaliteten til disse pasientene.

Hvilke praktiske ulemper har det nye legemidlet?

Den praktiske ulempen foreløpig er at den ikke er på blå resept, og er derfor svært kostbar. Det gjør at svært få faktisk har mulighet til å benytte seg av Olumiant som behandling. Det er også en ulempe at flere opplever det som vanskelig å få skrevet ut Olumiant i tillegg, fordi det ikke er en praktisk refusjonsordning på medikamentet enda.

Oppgi eventuell annen informasjon om erfaringer med legemidlet og sykdommen som Legemiddelverket bør kjenne til

Det meste skal være nevnt i tidligere punkter.

Har andre enn pasienter, pårørende eller medlemmer av foreningen vært involvert i arbeidet med dette i dette innspillet?

Nei

Oppgi eventuelle selskaper eller organisasjoner som har gitt pasientforeningen økonomisk støtte de siste to årene.

Alopeciaforeningen har ikke gitt økonomisk støtte til noen organisasjoner eller selskaper de to siste årene. Dersom dere mener om Alopeciaforeningen har mottatt støtte fra organisasjoner eller selskap, har vi mottatt dette fra Bufdir og Apollo Hårsenter i form av sjekk, evt også sponsormedlemmer.

Hvilken forening har utarbeidet dette innspillet?

Alopeciaforeningen Norge

Navn på kontaktperson

Evy-Ann Engdal Hamre

E-post til forening

post@alopecia.no

Telefonnummer til forening

95754929

Kommentar fra Pfizer ID2023_028 Ritlecitinib (Litfulo) - Lysaker, 8. juli 2024

DMPs rapport som beslutningsgrunnlag for Beslutningsforum. Rapporten til DMP er svært sprikende og uklar, og det er vanskelig å se hvordan dette bidrar til et godt beslutningsgrunnlag. Det er verdt å merke seg at DMP kun presenterer alvorlighetsberegning for de ikke-relevante analysene, som presenteres i tabell 27. Noe som resulterer i APT på 0,15. DMP skriver: «AA kan imidlertid ikke karakteriseres som en alvorlig tilstand.». Her minner vi om at metodevurderingen gjelder voksne og ungdom fra 12 år og eldre med alvorlig alopecia areata, og vil på det sterkeste oppfordre Beslutningsforum til å lese innspillet fra pasientorganisasjonen og deres vurdering mht. alvorlighet.

DMP har fått gode og konkrete innspill fra kliniske eksperter og pasientorganisasjon. Dessverre brukes ikke denne informasjonen til å redusere usikkerheten, tvert imot velger DMP å støtte seg til livskvalitetsdata som er i strid med faglige innspill, innspill fra pasientorganisasjon, Pfizers egen innsendte dokumentasjon og hva som er lagt til grunn av bl.a. NICE i UK. Dette resulterer i at DMP presenterer svært høye anslag for IKER, og IKER intervaller med store spenn. DMP sine vurderinger i denne saken gjør det dessverre urealistisk å kunne tilby en pris som gjør Litfulo kostnadseffektiv. Pasientenes håp er at Beslutningsforum forstår at dette er en spesielt utfordrende sak mht. måling av reell påvirkning på livskvalitet og støtter seg til innspill fra klinikere/pasientorganisasjoner, vurderinger gjort av NICE i UK samt vektlegger at disse pasientene ikke har noe behandlingsoalternativ per i dag.

EQ-5D er ikke egnet til å fange opp endringer i HRQoL for alopecia areata (AA). Pfizer har, i samsvar med hva kliniske fageksperter både i Norge og Globalt uttrykker, vært helt tydelige på at standard livskvalitet måleverktøy som EQ-5D ikke er egnet for å fange opp endringer i livskvalitet og plager assosiert med sykdommen AA. Det eneste unntaket er spm. 5 i EQ-5D som går på angst og depresjon. ALLEGRO studien inkluderte imidlertid pasienter med gjennomsnittsdiaagnose tid på 9-12 år, og ekskluderte pasienter med alvorlig psykisk sykdom. Pasientene i ALLEGRO studien vil altså i stor grad ha lært seg å leve med AA. EQ-5D resultatene fra ALLEGRO studien representerer derfor ikke livskvalitet til aktuell norsk pasient populasjon, og er følgelig ikke korrekt å bruke i den HØ-modellen for å regne frem IKER. IKER er grunnlaget for prisforhandlinger med Sykehusinnkjøp og Nye Metoder. Dette informerte vi også DMP om på formøte vår 2023. I vår dokumentasjonspakke argumenterer vi for at det må benyttes andre nyttevekter enn de fra ALLERGRO studien i HØ modellen. DMPs retningslinjer sier «*Der EQ-5D eller andre generiske preferansebaserte måleinstrumenter anses som upassende for fange opp visse aspekter ved en sykdom eller pasientenes helserelaterte livskvalitet, for eksempel når mestring/tilpasning ("mestring") påvirkes, må dette støttes av empiri samt av en kvalitativ diskusjon. For veiledning, se NICE DSU Technical Support Document 8*»¹.

Relevant AA populasjon i Norge. DMP skriver i sin forenklede oppsummering at «.. sykdommen AA påvirker selvfølelse, sosialt liv og psykisk helse». Noe som er i tråd med både pasientorganisasjonen for AA i Norge og klinikere. Videre mener fagekspertene at det er rimelig å sammenligne livskvaliteten for AA pasienter med andre kroniske, tilbakevendende hudtilstander. Til tross for både Pfizers egen dokumentasjon, norske medisinske fageksperter og pasientforeningen, velger DMP ALLEGRO studien som hovedkilde for livskvalitetsdata med argumentasjon med at dette er mest likt «studiedataene». Videre skriver DMP i kap 4.1.2 «.. DMPs analyse (Tabell 27), dermed kun er representativ for en pasientpopulasjon som ligner

¹ [submission-guidelines-april2024.pdf \(dmp.no\)](#).



studiepopulasjonen i ALLEGRO, dvs. pasienter som har hatt alopecia areata i mange år og som ikke har alvorlig psykiatrisk sykdom og selvmordsrisiko». Presentasjon av tabell 27 er altså ikke relevant for Norge og bidrar kun til å skape unødvendig usikkerhet når rapporten skal benyttes som beslutningsgrunnlag.

Ekspertene gir konkrete forslag til en pasientpopulasjon som er egnet for behandling via følgende forslag til kriterier for bruk av Lifulo: START-kriterier: SALT skår ≥ 50 (50 % hårtap eller mer), stor innvirkning på livskvalitet (f.eks. DLQI > 11) og 6-12 måneders varighet av AA uten tegn til betydelig gjenvekst av hår siste 6 måneder. STOPP-kriterier: Ikke oppnådd adekvat respons (f.eks. SALT ≤ 20) etter 36-52 uker. Dette er fornuftige kriterier som også samsvarer med bl.a. hva NICE anser som relevant. DMP skriver selv i kap 3.6.3 side 59 at «Livskvaliteten representerer pasienter som har hatt AA i kortere tid enn pasientene som inngår i effektdataene, men representerer pasienter som vil bli behandlet i norsk klinisk praksis». Med livskvaliteten refereres det her til nyttevektene som NICE valgte i sin rapport; Vañó-Galván et al. I UK er Litfulo innført og finansiert av NHS.

Angående tidsbruk og transparens: Dokumentasjonsgrunnlaget for Litfulo (104 sider, ikke inkl. appendiks) ble sendt inn til Direktoratet for Medisinske Produkter (DMP), den 7. juli 2023. I tillegg ble det sendt inn en helseøkonomisk analyse og en forenklet budsjettmodell i samsvar med retningslinjer fra DMP.

Dokumentasjonspakken som er sendt inn til DMP er basert på hva Pfizer har sendt inn til NICE i UK, men tilpasset til norske forhold. Etter flere forespørsler på status fikk vi den 19. oktober svar om at et team holdt på å validere innsendt dokumentasjon. Den 3. november mottok vi bekreftelse på at innsendt dokumentasjon var i samsvar med retningslinjer. Dvs. 3 måneder ventetid i kø hos DMP, deretter 1,5 mnd. på gjennomgang før kontakt og bekreftelse ble sendt til oss. Samtidig ble det etterspurt HADS score mappet til EQ-5D – 3L. I ALLEGRO studien er det samlet inn data med EQ-5D. Det å mappe HADS til EQ-5D gir derfor ingen mening. Denne forklaringen ble sendt til DMP med referanser.

Onsdag 20. desember mottar vi spørsmål fra DMP om usikkerhet i helseøkonomimodellen (HØ) knyttet til HTA dokumentasjonen. Pfizer oppdager at feil versjon av modell er sendt inn (Global versjon tilpasset Norge er sendt og ikke UK versjonen av den Globale, hvor største forskjell er at ALLEGRO LT data er brukt til framskrivning av effekt), og beklager dette. Dette utgjør imidlertid en liten del av modellen og har lite å si for resultat, noe DMP selv påpeker i deres rapport. Vi merker oss også at det i rapporten fra DMP hevdes at vi leverte inn feil dossier i tillegg til HØ modell. Dette er ikke riktig, dossieren var basert på modellen som egentlig skulle blitt sendt, UK versjonen hvor det er inkludert ALLEGRO LT data for framskrivning av effekt. At DMP endrer tidslinjer til innsendelse av dokumentasjon fra leverandør fra 7. juli til 9. januar 2024 mener vi er feilaktig fremstilling av tidsbruk i denne saken.

Vi ønsker også å kommentere at Pfizer har etterspurt hva som er endret i HØ-modellen vår for å komme frem til utregningen i tabell 28 og 29. Tallene her er vesentlig høyere en Pfizers egen analyse, og vi klarer ikke replisere dette i vår egen modell. Utregningene burde, og har tidligere vært langt mer transparente. Rapporten mangler en komplett oversikt over hvilke faktorer som er justert for å komme frem til de forskjellige IKER nivåene, spesielt når disse gjennomgående synes å være justert til mer konservativt.

Oddvar Solli

Access & Value Lead Norway

Pfizer AS